

THESIS

BONN

1969

AUSBREITUNGSSTADIEN BEIM MAMMAKARZINOM

(Eine katamnestische-statistische Untersuchung des
Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
von 1916 - 1966)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Hans Pfestroff

aus Berlin

Bonn 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0132

AUSBREITUNGSSTADIEN BEIM MAMMAKARZINOM

(Eine katamnestische-statistische Untersuchung des
Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
von 1916 - 1966)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Hans Pfestroff

aus Berlin

Bonn 1969

Ausgefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Referent: Priv.-Doz.Dr.med.W.M. B a r t s c h
Korreferent: Prof.Dr.med. A. G ü t g e m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 25. August 1969

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Prof.Dr.med. A. G ü t g e m a n n

Inhaltsübersicht

Einführung

Tumorformeln und klinische Bedeutung	4
--------------------------------------	---

Grundlagen der eigenen Untersuchung

Tumorformeln beim Mammakarzinom	12
Spezielle Erfahrungen mit STEINTHAL-TNM	15
Eigene Fragestellung	28
Anlage der eigenen Untersuchung	31

Eigene Untersuchung

Beschreibung des Krankengutes	33
Beschreibung der Technik der eigenen Untersuchung	35
Beschreibung des Verfahrens mit graphischen Darstellungen und Tabellen	40

Eigene Ergebnisse

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	72
Analyse der eigenen Ergebnisse	75
Beantwortung der eigenen Fragestellung	83

Diskussion

Konfrontation mit der Literatur	86
---------------------------------	----

Zusammenfassung

100

Literaturverzeichnis

102

Lebenslauf

Tumorformeln und klinische Bedeutung

Die Erkrankung an einem malignen Tumor ist primär ein Geschehen, welches unilokulär entsteht. Im weiteren Verlauf kann die Krankheit den lokalen Bereich verlassen und sich lymphogen, haematogen oder intrakavitär ausbreiten. Am Ende steht die generalisierte Krankheit mit dem malignen Tumor.

Demgegenüber vertreten andere Autoren die Ansicht, daß es eine "primäre Krebskrankheit" gibt. Der Kranke sei von Grund auf krebskrank und erfolgversprechend könne höchstens eine allgemeine Therapie sein. Sie sind also der Ansicht, daß Krebs ein Krankheitsbild ist, welches primär den ganzen Körper betrifft.

Diese Anschauung ist dadurch zu widerlegen, daß Krebs - sofern er früh genug erkannt wird - mit lokalen chirurgischen Maßnahmen heilbar ist.

Diese Form der Krebsbehandlung ist derzeit bei Karzinomen, die noch auf ihren Entstehungsort begrenzt sind, die einzig erfolgversprechende Maßnahme.

Es hängt also vom Ausbreitungsstadium eines Krebsleidens ab, ob die chirurgische Therapie noch kurativ ist oder nicht.

Liegt der Tumor mit seinen eventuellen Metastasen noch innerhalb der Reichweite der chirurgischen Therapie, so kann Heilung des Krebsleidens erwartet werden; hat das Krebsleiden dagegen auch nur auf einem Wege diese Grenze über-

schritten, so ist eine chirurgische Heilung nicht mehr erreichbar. Denn die Reichweite sinnvoller chirurgischer Therapie ist standardisiert und limitiert.

Es bestehen also bei chirurgischer Krebstherapie zwei Probleme:

1.) Jeder Tumor hat - abhängig von seiner speziellen Malignität, Histologie und Organmatrix - seine bevorzugten Ausbreitungswege; leider gibt es aber auch bedeutsame Ausbreitungsvarianten, die jeweils berücksichtigt sein wollen, wenn eine chirurgische Therapie optimal sein soll.

2.) Die Reichweite chirurgischer Therapie ist jeweils bekannt. Die Ausbreitungsvariante des jeweiligen Tumors ist immer eine neue Unbekannte, über die man präoperativ soviel als möglich in Erfahrung bringen sollte. Denn der Chirurg steht vor der Schwierigkeit, daß er zwar mit weitreichenden chirurgischen Maßnahmen eine Vielzahl maligner Tumoren radikal entfernt und somit heilt; ist jedoch nur auf einem Wege vom Tumor die Reichweite chirurgischer Therapie überschritten worden, so kann der Eingriff nicht mehr als erfolgreich angesehen werden, da vielleicht diese einzige verbliebene Metastase trotzdem den gesamten Organismus durchsetzen kann. Der Kranke wurde also unnötig den letalen Gefahren der ausgedehnten Tumorchirurgie ausgesetzt, ohne daß eine Heilung erreicht werden konnte. Außerdem hat die Belastung des großen Eingriffs die allgemeine Abwehrkraft des Körpers beeinträchtigt, so daß seine unspezifischen Abwehrleistungen gegenüber dem Tumor vermindert sind. Die Therapie hat nicht

nur keine Hilfe gebracht, sondern die Gesamtsituation verschlechtert.

Darum gilt es präoperativ die Ausbreitungsstadien einer Krebskrankheit zu erfassen und sie bezüglich ihrer Bedeutung für die Überlebenszeit zu bewerten bei Anwendung standardisierter chirurgischer Behandlungsmethoden. Typische Tumorstadien mit gleicher Überlebenserwartung können zusammengefaßt werden und bilden prognostisch aussagefähige Gruppen. Sie können präoperativ mitentscheiden, ob geplante chirurgische Maßnahmen noch sinnvoll oder schon sinnlos sind.

Diese Zusammenfassung und Typisierung solcher prognostisch ähnlich gelagerter Ausbreitungsstadien stellen Tumorformeln dar, die auf alle Tumorlokalisationen anwendbar sein müssen.

Es handelt sich dabei um eine "Addition" von Zahlen- und Buchstabensymbolen. Man hat sich dabei geeinigt auf römische Zahlen, die einen bestimmten Primärtumorbefund ausdrücken. Die in einer Formel verwendeten Buchstaben geben Aufschluß über die nicht erfolgte bzw. erfolgte Metastasierung und deren Ausmaß in die Lymphknoten.

Tumorformeln sind also ein knapper Ausdruck für bestimmte Tumorbefunde, sie verschlüsseln prägnant und eindeutig Tumorbefunde. Tumorformeln haben den Sinn, daß sie gleiche Tumorbefunde auf die gleiche Weise ausdrücken können, egal, wo sie angewendet werden und egal, wie verschieden die Untersucher sind, die mit ihnen arbeiten. Tumorformeln besitzen

also eine gewisse Internationalität; sie sind gleichsam die gemeinsame Sprache, die alle Tumorstudien sprechen können, ohne Mißverständnisse entstehen zu lassen. Tumorformeln sind ihrerseits auch wiederum die Grundlage zur Erfassung eines "chirurgischen Standards", also eine Gegenkontrolle der eigenen chirurgischen Leistungsfähigkeit und deren Optimalisierung.

Das Arbeiten mit Tumorformeln ist leicht. Nach Untersuchung des Primärtumors kann man dem erhobenen Befund - ohne abwägen zu müssen - das zutreffende römische Zahlensymbol geben, über dessen jeweilige Definition man übereingekommen ist. Sie ist natürlich bei jeder Tumorlokalisation verschieden. Ebenso wird die Metastasierung durch einen Buchstaben symbolisiert; Zahl und Buchstabe werden addiert und ergeben die Tumorformel.

Es erfolgt kein gegenseitiges Abwägen von Primärtumorbefund und Lymphknotenbefund, das bei früheren Tumoreinteilungen notwendig war, um einen Tumorbefund praktisch auf einen Nenner bringen zu können; folglich ist die Fehlerbreite bei Tumoreinteilungen durch Tumorformeln sehr gering, da Subjektivität weitgehend unterbleiben kann.

Ein Tumorbefund, der von einer gewissen Zahl Untersuchern mit Worten beschrieben werden soll, ergibt zweifellos so viele Befundberichte, wie es Untersucher sind. Der gleiche Tumorbefund, wiederum von ebensovielen Untersuchern beurteilt, aber diesmal durch eine Tumorformel ausgedrückt, zeigt sicherlich bei einem hohen Prozentsatz der Untersucher

die gleiche Tumorformel mit geringen Abweichungen zur nächst "günstigeren" oder nächst "ungünstigeren" Tumorformel.

Diese Einigkeit, Eindeutigkeit und Allgemeingültigkeit, die Tumorformeln zeigen, scheint der größte Vorteil der Tumorformeln zu sein. Somit dürften sie in hohem Maße Richtigkeit besitzen. Jeder Untersucher wird einem geringstmöglichen Tumorbefund auch die geringstmögliche Tumorformel geben, bei der Beschreibung eines ebensolchen Tumorbefundes würden aber bei den einzelnen Untersuchern Unterschiede auftreten, eine Vergleichbarkeit wäre nicht mehr mit Sicherheit gegeben, ein klares Urteil über den tatsächlichen Tumorbefund wäre erschwert.

Als SCHINZ und ZUPPINGER 1931 Tumorformeln ausarbeiteten, die sowohl den Zustand eines Primärtumors und getrennt davon auch den Metastasenbefund festhielten, war ein wesentlicher Schritt bei der Klassifikation maligner Tumoren getan. Es hatte bis dahin nicht an Bemühungen gefehlt, den Einzelfall von Krebs zu schematisieren und dadurch prägnant zu charakterisieren.

Einteilungen von Fällen in Gruppen wie:

Gruppe A: ohne Metastasen

Gruppe B: mit Metastasen oder

Gruppe I: operabel

Gruppe II: inoperabel

waren zwar einprägsam, sie simplifizierten aber zu sehr.

Außerdem unterlag z.B. das Kriterium Operabilität zu sehr der

Subjektivität.

Man entwickelte Gruppeneinteilungen, die etwas über den Primärtumor und seine Metastasen aussagen sollten, z.B.

Gruppe I: Tumor 2 - 3 cm groß, nicht mit der Umgebung verwachsen, Lymphknoten histologisch karzinomfrei.

Gruppe II: Tumor über 5 cm groß, schnell wachsend, mit der Umgebung verwachsen, Lymphknoten palpabel aber histologisch noch karzinomfrei.

Gruppe III: Tumor infiltrierend wachsend, Lymphknoten krebzig verwachsen, eventuell Fernmetastasen.

Solche Einteilungen waren nur bedingt brauchbar. Denn erstens war es schwer, übereinzukommen, wie Tumorgrößen bestimmt werden sollten, ja oftmals war exaktes Messen gar nicht durchführbar. Zweitens wurde eine histologische Untersuchung nötig, die vielerorts nicht durchgeführt werden konnte. So blieb eine solche Einteilung mehr eine wissenschaftliche.

Die Klinik verlangt aber nach Tumoreinteilungen und Tumorformeln, die allgemeine Gesetzmäßigkeiten des Tumorwachstums aufzeigen und leicht fixieren lassen. Die Formeln sollen Anhaltspunkte hinsichtlich Prognose und Therapie des Einzelfalles liefern, sie sollen es ermöglichen, die Resultate verschiedener Behandlungsarten, verschiedener Autoren an verschiedenen Orten vergleichen zu können. Schließlich liegt die Bedeutung der Tumorformeln noch darin, daß sich Behandlungsergebnisse besser auswerten lassen, daß Erfahrungsaustausche vereinfacht und statistische Untersuchungen erleichtert werden sollen.

SCHINZ und ZUPPINGER wendeten ihre Tumorformel auf das Mammakarzinom bzw. auf das Karzinom der oberen Luft- und Speisewege an.

Sie definierten prinzipiell folgendes:

Der Primärtumor kann vier Stadien zeigen.

Stadium I: Kleiner, streng auf seinen Entstehungsort begrenzter Primärtumor, mit seiner Umgebung nirgends verwachsen. Kann im Gesunden leicht entfernt werden. Der Primärtumor ist sehr gut operabel.

Stadium II: Der Primärtumor hat seinen Entstehungsort bereits überschritten. Die Beweglichkeit gegenüber der Umgebung ist nicht mehr ganz frei; er wäre aber im Gesunden noch entfernbar. Der Primärtumor ist operabel.

Stadium III: Der Primärtumor ist gegen seine Umgebung fixiert und kann in geringem Umfang ulzeriert sein. Er ist soweit fortgeschritten, daß eine radikale Entfernung zweifelhaft erscheint. Der Primärtumor ist prognostisch inoperabel.

Stadium IV: Ausgedehnter Primärtumor mit breitem Übergreifen auf die Nachbarschaft. Der Primärtumor ist technisch und prognostisch inoperabel.

Die Metastasen können folgende Befunde zeigen:

a: Keine klinisch feststellbaren Lymphknotenmetastasen.

b: Regionäre Lymphknoten deutlich vergrößert, aber gut verschieblich. Es sind höchstens zwei bis drei Drüsen nachweisbar. Die Drüsen sind operabel.

c: Die regionären Lymphknoten sind gegen die Umgebung fixiert. Die Möglichkeit, dieselben radikal zu entfernen, ist fraglich. Die Drüsen sind prognostisch inoperabel.

d: Die regionären Lymphknotenmetastasen sind mit der Umgebung breit verwachsen und zeigen große Ausdehnung. Sie sind technisch inoperabel.

e: Fernmetastasen.

Die Tumorformel für den Einzelfall ergibt sich, indem mit römischer Zahl das Stadium des Primärtumors, mit kleinen lateinischen Buchstaben danach der Zustand der homo- und kontralateralen Lymphknotenstationen in der Reihenfolge: axillär, infraklavikulär, supraklavikulär angegeben wird; z.B. ergibt sich die Tumorformel: II bab + aaa bei kontralateral negativem Befund.

1953 setzte SCHINZ noch den Primärtumorstadien I - IV ein Stadium 0 voran, um dadurch einen Primärtumor zu bezeichnen, der noch nicht aufgefunden wurde, sich aber klinisch bereits durch Metastasen kundgetan hat.

Dieses neuartige Prinzip der Tumoreinteilung, getrennt nach Primärtumor und Metastasen durch Formeln, wurde später immer wieder aufgegriffen und modifiziert.

Tumorformeln beim Mammakarzinom

1905 war STEINTHAL mit seiner Einteilung des Mammakarzinoms in drei Stadien bahnbrechend. Bald schlossen JÜNGLING u.a. (1926) dem III. Stadium ein viertes an und unterteilten die Gruppen wieder. 1921 kommt ANSCHÜTZ zu einer Fünfteilung des Krankengutes, indem er das Stadium STEINTHAL II in drei Gruppen unterteilt. Denn er ist der Überzeugung, daß das Testobjekt jeglicher Therapie des Mammakarzinoms innerhalb des Stadiums STEINTHAL II liege. 1926 entwickelte JÜNGLING ein Einteilungsschema, das mit Untergruppen eine Siebenteilung erbrachte. Er wollte als objektives Merkmal für die Zuordnung zu einem Stadium den histologischen Karzinomnachweis haben, eine Untersuchung, die nicht immer erfolgt und in praxi kaum durchführbar ist.

All diese Stadieneinteilungen beruhten auf dem gleichen Prinzip: der Befund von Primärtumor und Lymphknotenmetastasen wurde zusammengefaßt in einem Stadium und gemeinsam beurteilt.

Diese unterschiedlichen Stadieneinteilungen erschwerten natürlich einen Erfahrungsaustausch verschiedener Autoren außerordentlich. Sie ließen sogar Vergleiche von Erfolgsstatistiken wertlos erscheinen.

SCHINZ (1959) erkannte dieses Dilemma deutlich als er schrieb: "Es ist beängstigend, daß wir auf vielen Gebieten trotz jahr-

zehntelanger Bemühungen noch nicht klar sehen, weil jeder seine eigene Einteilung verwendet, ohne Rücksicht auf die anderen. Konformismus ist notwendig und eine unausweichliche Pflicht. Genauso wie Botaniker und Zoologen sich an internationalen Kongressen über ihre Nomenklaturregeln geeinigt haben, was Zugeständnisse von allen Seiten erfordert, so ist es die Pflicht der Kliniker und Krebstherapeuten, zu einer international anerkannten Terminologie, Klassifikation und Stadieneinteilung der bösartigen Geschwülste zu kommen."

Das Mammakarzinom war seit jeher eine Tumorlokalisation, an der sich neue Stadieneinteilungen relativ leicht erproben ließen. Wenn man bedenkt, daß sich beim Mammakarzinom Primärtumor und Lymphknotenstationen - mit Ausnahme der para- und retrosternalen Lymphknoten - der klinischen Untersuchung gut zugänglich zeigen, dann ist es verständlich, daß das Mammakarzinom immer ein Modellfall für Tumorformeln und Stadieneinteilungen gewesen ist.

1933 modifizierte SCHINZ seine Tumoreinteilung - beruhend auf dem Prinzip, Primärtumor und Metastasen getrennt voneinander zu beurteilen - speziell für das Mammakarzinom.

Für den Primärtumor legte er folgendes fest:

Stadium I: Kleiner, einige Zentimeter bis pflaumengroßer Primärtumor, der ganz in der Drüse liegt und weder mit der Haut noch mit der Unterlage verwachsen ist. Der Primärtumor ist technisch und

prognostisch sehr gut operabel.

Stadium II: Der Primärtumor ist hühnereigroß oder größer. Die Beweglichkeit gegenüber der Subkutis oder dem Pectoralis ist nicht mehr ganz frei. Der Primärtumor ist technisch und prognostisch operabel.

Stadium III: Der Primärtumor ist entweder gegen die Haut, gegen den Pectoralis oder gegen beide fixiert und kann in geringem Umfange ulzeriert sein. Der Primärtumor ist technisch operabel, prognostisch inoperabel.

Stadium IV: Der Primärtumor ist mit der Brustwand verbacken, unverschieblich oder breit ulzeriert. Der Primärtumor ist auch technisch inoperabel. Fälle mit Lymphangitis carcinomatosa der Haut.

Den Metastasenbefund bezeichneter mit:

Stadium O: Keine Lymphknoten nachweisbar.

Stadium a: Keine klinisch feststellbaren Metastasen. Kleine Lymphknoten palpabel aber nicht suspekt.

Stadium b: Die Lymphknoten sind deutlich vergrößert, aber gut verschieblich. Es sind höchstens zwei bis drei Lymphknoten nachweisbar. Die Lymphknoten sind operabel.

Stadium c: Die Lymphknoten sind gegen die Umgebung fixiert oder, wenn Fixationserscheinungen fehlen, so ist doch die Lymphknotenstation mit Metastasen ausgefüllt. Die Lymphknoten sind prognostisch

inoperabel.

Stadium d: Die Lymphknotenmetastasen sind unverschieblich und eventuell durch die Haut durchgebrochen. Sie sind technisch inoperabel.

Stadium e: Fernmetastasen.

Stadium h: Hautmetastasen.

Die Tumorformel im Einzelfall ergab sich wieder wie auf S.12 beschrieben. Falls beide Mammae befallen waren, wurde das Stadium für jede Seite angegeben, wobei die schwerer befallene Seite an erster Stelle stand.

Dem Vorteil dieser Tumoreinteilung - den Einzelfall genau zu beschreiben und exakt einzuordnen - steht der Nachteil der starken Zersplitterung des Krankengutes gegenüber, da sich viele Kombinationen ergeben. Es entstehen zu kleine, für Prozentberechnungen unbrauchbare Zahlen. Die prognostischen Schlüsse daraus haben keine breite Basis mehr.

Spezielle Erfahrungen mit STEINTHAL-TNM

Das Schema von STEINTHAL gilt als die klassische Einteilung und dient heute noch vielenorts, Fälle von Mammarkarzinomen zu klassifizieren.

STEINTHAL definierte:

Stadium I: Langsam wachsender Primärtumor von einigen Zentimetern Größe bis Pflaumengröße, ganz in der Drüse liegend, nicht mit der Haut fixiert. Ein oder mehrere axilläre Lymphknoten werden gewöhn-

lich erst bei der Operation gefunden.

Stadium II: Größerer, rasch wachsender, mit der Haut verwachsener Primärtumor, mit vergrößerten axillären Lymphknoten.

Stadium III: Primärtumor nimmt die Mamma zum größten Teil ein, ist mit der Haut und Unterlage verwachsen. Häufig supraklavikuläre Lymphknotenvergrößerungen.

Über diese Einteilung sagt SCHINZ (1959) folgendes: "So wertvoll die Einteilung von STEINTHAL grundsätzlich war, erfüllte sie ihren eigentlichen Zweck, vergleichbare Zahlenangaben zu erhalten, nicht, weil sie sich nur auf klinische, subjektiv sehr verschieden deutbare Merkmale stützt."

Der Vorteil der STEINTHAL-Einteilung ist augenscheinlich. Es macht zwar oft Schwierigkeiten, bestimmte Fälle von Mammarkarzinomen in eines der drei Stadien einzuordnen, aber schließlich ist das Krankengut in drei große, klare Gruppen aufgeteilt, mit denen sich sinnvolle Prozentrechnungen hinsichtlich der Prognose durchführen lassen. Es sollen aber auch die Nachteile dieser Einteilung deutlich gemacht werden: sie wird als zu summarisch beurteilt. So weist z.B. das STEINTHAL-Stadium II eine fünfjährige Überlebensdauer von 48 % auf, während nach der Gruppeneinteilung von SCHINZ (1933) eine Patientin mit der Tumorformel II aaa - die unter das STEINTHAL-Stadium II fallen würde - eine fünfjährige Überlebensdauer von 67 % hat.

Um einer Patientin die Prognose so eindeutig wie an diesem

Beispiel verbessern zu können, sollte man den Einzelfall exakter zu klassifizieren versuchen.

In den einzelnen Stadien von STEINTHAL sind zuviele unterschiedliche Fälle zusammengefaßt, besonders was die Tumorausdehnung und somit die Prognose anbelangt. Das gilt besonders für das Stadium II, in dem ja die meisten Mammakarzinome diagnostiziert und behandelt werden. Die Prognose des Stadiums III ist a priori nicht gut; hier noch umfangreiche Differenzierungen anzustellen, dürfte mehr von wissenschaftlichem Interesse sein. Die Prognose des Stadiums I ist relativ gut, doch leider werden in diesem Stadium zu wenig Patientinnen erfaßt, als daß hier eine weitere Differenzierung erforderlich wäre. Mit der Zuordnung zu einem der drei Stadien scheint das Schicksal einer Patientin von vornherein zu sehr festgelegt, die besondere Lage des Einzelfalles zu wenig berücksichtigt.

Ein weiterer Nachteil der Stadieneinteilung nach STEINTHAL ist die Tatsache, daß es oft schwierig ist, einen Mammakarzinombefund zu einem der drei Stadien zuzuordnen. Der Primärtumorbefund mag z.B. eindeutig dem Stadium II angehören, während der Befund der Lymphknoten mit Sicherheit nach klinischen Gesichtspunkten noch zum Stadium I gehört. Oder es finden sich schon erhebliche axilläre Lymphknotenvergrößerungen - also Stadium II - während der Primärtumor vielleicht nur Kirschgröße zeigt oder gar nicht aufzufinden ist, also dem Stadium I angehören würde. Gerade dieser letzte Fall ist nicht selten, denn nach K.H.BAUER (1963) sind es oft kleine

Primärtumoren, die außerordentlich stark metastasieren.

Das führt dann zu recht unglücklichen präoperativen Stadieneinteilungen wie: STEINTHAL I - II. Auch besteht bei der STEINTHAL-Einteilung - wie bei jeder Tumoreinteilung - oft eine Diskrepanz zwischen präoperativem und postoperativem Befund, wobei sich häufig ein präoperatives Stadium I postoperativ als Stadium II, oder ein präoperatives Stadium II postoperativ als Stadium III herausstellt.

Das STEINTHAL-Stadium postoperativ aber zu ändern, ist streng genommen nicht zulässig, da es sich um eine Einteilung nach rein klinischen Gesichtspunkten handelt. So gibt es dann Fälle, bei denen das STEINTHAL-Stadium prä- und postoperativ ein anderes ist, für vergleichende Untersuchungen und statistische Erhebungen eine höchst unbefriedigende Tatsache.

Als 1953 in Kopenhagen der internationale Radiologen-Kongreß stattfand, stellte man fest: "Wichtigste Grundlage einer Klassifizierung ist die Schaffung vergleichbarer Gruppen, nur innerhalb dieser ist ein Vergleich unterschiedlicher Behandlungsmethoden möglich."

Auf diesem Kongreß wurde mit einem Komitee der internationalen Union gegen Krebs (UICC) die grundlegenden Gedanken von SCHINZ und ZUPPINGER - bösartige Tumoren getrennt nach Größe von Primärtumor und Lymphknotenbefall zu klassifizieren - diskutiert. Es wurde die UICC aufgefordert, die Arbeiten

des Komitees des internationalen Radiologen-Kongresses fortzusetzen. 1954 ging aus der UICC ein "Committee on Clinical Stage Classification and Statistics" hervor.

Dieses Komitee hat dann das sogenannte TNM-System für verschiedene maligne Tumoren entwickelt und ausgebaut.

Bei diesem System erhält der Primärtumorstatus das Symbol T, der Lymphknotenstatus das Symbol N, die Fernmetastasen den Buchstaben M. Die Prinzipien dieses Systems sind:

1.) Feststellung des Primärtumorbefundes nach anatomisch-klinischen Gesichtspunkten und Bezeichnung des Symbols T, wobei dann bedeutet:

T₁: Kleiner Primärtumor, streng auf das Ursprungsorgan begrenzt, technisch und prognostisch sehr gut operabel.

T₂: Relativ großer Primärtumor, der seinen Entstehungsort überschritten hat, aber noch nicht die Organgrenzen; noch im Gesunden entfernbare, technisch und prognostisch operabel.

T₃: Primärtumor hat die Organgrenzen überschritten, er ist mit der Umgebung verwachsen. Die radikale Entfernung mit dem Messer erscheint zweifelhaft; technisch operabel, prognostisch inoperabel.

T₄: Primärtumor greift bereits auf die Nachbarschaft über, technisch und prognostisch inoperabel.

2.) Feststellung des Metastasenbefundes nach anatomisch-klinischen Gesichtspunkten und Bezeichnung des Sym-

bols N oder M, wobei dann bedeutet:

N_a : Keine Lymphknoten palpabel.

N_b : Bewegliche Lymphknoten palpabel.

N_c : Fixierte Lymphknoten palpabel.

Hämatogene oder lymphogene Metastasen außerhalb der unmittelbaren Umgebung des Primärtumors erhalten das Symbol M; fehlen solche Metastasen, entfällt das Symbol M.

- 3.) Aufstellung einer Tumorformel aus den Symbolen T, N und M, z.B. ist T_1N_a der geringste denkbare Tumorbefund, T_4N_cM der ausgedehnteste Befund, quasi der Endzustand.
- 4.) Prognostische Stadieneinteilung aufgrund der Tumorformeln.
- 5.) Da nicht alle Karzinome klinisch erfaßt werden können, ergibt sich die Möglichkeit, die Tumorausdehnung nach Eröffnung von Bauch- oder Brusthöhle zu ermitteln und wiederum durch das TNM-System auszudrücken. Letztlich entscheidend ist jedoch der histologische Befund, der allerdings nicht in das TNM-System eingehen darf. Es wird also auch intraoperativ das TNM-System "klinisch" angewandt.

Von diesem TNM-System leiteten sich später drei weitere Systeme ab, entstanden aus der Situation, daß nicht für alle Tumorlokalisationen das TNM-System anwendbar ist. Es entstanden:

- a) Das TM-System, bei dem sich nur ein Primärtumorbefund erheben läßt und Fernmetastasen zu finden sind, sich aber kein Lymphknotenbefall nachweisen läßt. Dieses System ist anwendbar bei allen Tumorformen, die fast nie lymphogen metastasieren, z.B. Niere und Blase.
- b) Das T-System ohne jegliche Metastasen, z.B. bei Chondromen, Basaliomen.
- c) Das M-System, bei dem sich in vivo kein Primärtumor findet.

"Ein TN-System zu bilden, wäre ein Unsinn, weil es keine Primärtumoren gibt, welche nur lymphogen metastasieren. Ein NM-System wäre zwar eine logische Konstruktion, aber nur eine akademische Diskussion, ohne jede praktische Bedeutung", heißt es bei SCHINZ und WELLAUER (1959).

Wie schon SCHINZ 1933 an der Radio-Therapeutischen Klinik Zürich seine neuartige Tumoreinteilung auf das Mammarkarzinom wegen seiner guten Untersuchungsmöglichkeiten anwendete, so wurde auch das TNM-System am Mammarkarzinom erprobt. Demnach ist ein Primärtumor folgendermaßen einzustufen:

T₁: Tumor weder an der Haut noch an der Pektoralismuskulatur fixiert. Er greift nicht auf die Brustwand über, die von den Rippen und der Interkostalmuskulatur gebildet wird.

T₂: Tumor teilweise an der Haut und an der Pektoralismuskulatur fixiert. Kein Übergreifen auf die Brust-

wand; Brustwarze evtl. eingezogen.

T₃: Tumor vollständig an der Haut und an der Pektoralismuskulatur fixiert. Kein Übergreifen auf die Brustwand.

T₄: Tumor hat die Haut über den Bereich des Tumors hinaus durchwachsen oder es bestehen verstreute Hautknoten. Tumor an der Pektoralismuskulatur vollständig fixiert, hat die Brustwand durchwachsen.

Die Metastasen werden folgendermaßen beurteilt:

N_a: Keine Lymphknoten homolateral axillär palpabel.

N_b: Bewegliche, homolaterale axilläre Lymphknoten palpabel.

N_c: Fixierte, homolaterale axilläre Lymphknoten palpabel.

M : Fernmetastasen.

Eine Modifizierung des TNM-Systems bezüglich des Mammakarzinoms ist noch exakter; sie legt - nach FISCHER (1960) - folgendes fest:

T₁: Tumor bis 2 cm Durchmesser; kein Hautbefall, keine Einziehung, keine Fixierung am musculus pectoralis, keine Fixierung an Brustwand.

T₂: Tumor zwei bis fünf cm Durchmesser, oder Haut fest und fleckweise eingezogen oder Einziehung der Warze, oder Morbus Paget über Warze hinaus.

T₃: Tumor fünf bis zehn cm Durchmesser oder Haut infiltriert oder ulzeriert, oder Apfelsinenhaut oder

Fixierung am musculus pectoralis; keine Fixierung an Brustwand.

T₄: Tumor über zehn cm Durchmesser, oder Apfelsinhaut außerhalb des Tumors (nicht außerhalb der Brust) oder Fixierung an Brustwand.

Für die Metastasen gilt:

N₀: Keine palpablen homolateralen Achsellymphknoten.

N₁: Homolaterale Lymphknoten beweglich.

N₂: Homolaterale Lymphknoten verbacken mit sich selbst oder Umgebung.

N₃: Homolaterale, supraklavikuläre oder infraklavikuläre Lymphknoten, beweglich oder fixiert oder Armoedem.

M : Hautmetastasen außerhalb der Mamma; kontralaterale Lymphknoten der Mamma, Lunge, Pleurahöhle, Skelett, Leber usw.

Von SCHINZ (1959) wurde eine solche Tumorklassifikation nicht für sehr brauchbar gehalten, da er besondere Schwierigkeiten darin sah, Tumorgrößen exakt zu bestimmen und Messen gar nicht immer für durchführbar hielt.

FISCHER (1960) ist der Ansicht, man solle obige Einteilung ab 1.1.1960 für fünf Jahre erproben und dann neu überprüfen. Dabei faßt er verschiedene Tumorformeln zusammen und bildet daraus prognostisch ähnliche Stadien, z.B. gehören zum prognostisch besten Stadium I die Formeln T₁N₀M₀ oder T₂N₀M₀, während zum aussichtslosen Stadium IV jede Kombination von

T und N gehört, die M einschließt.

Man mag der Ansicht von FISCHER oder der von SCHINZ sein, eines ist klar:

Der große Vorteil des TNM-Systems ist die Möglichkeit, den Einzelfall von Mammarkarzinom exakt und einprägsam beschreiben und klassifizieren zu können. Dadurch entstehen vergleichbare Grundlagen für die Bewertung verschiedener Behandlungsmethoden. Die Ausdehnung des Tumors ist leicht und doch differenziert zu beschreiben und darum einfach und unzweideutig anderen mitzuteilen. Die einzelnen Glieder des Tumorbefundes sind beliebig kombinierbar zur Prüfung ihrer prognostischen Bedeutung.

Außerdem ermöglicht das TNM-System eine größere Variabilität.

Die Klassifizierung nach STEINTHAL bedeutet eine ziemliche Festlegung des Schicksals einer Patientin. Eine postoperative Änderung des STEINTHAL-Stadiums ist streng genommen nicht zulässig. Die STEINTHAL-Einteilung ist die subjektivere, sie kommentiert einen Krankheitsfall mehr als daß sie ihn möglichst nüchtern festhält.

Das TNM-System legt natürlich ebenfalls das Schicksal einer Patientin fest. Doch das Aufstellen einer Tumorformel kann objektiver erfolgen als die Entscheidung für ein STEINTHAL-Stadium. Das TNM-System ermöglicht auf objektive Weise einen Befund lediglich festzuhalten, nicht zu kommentieren, es kann detailliert berichten.

Das Aufstellen einer neuen Tumorformel nach Durchführung einer weiteren Untersuchungsmethode oder Behandlung ist möglich und zulässig. Der histologische Befund - ausgedrückt durch das TNM-System - kann nachgetragen werden. Er stellt lediglich eine Gegenkontrolle der Qualität der klinischen Untersuchung dar. Er kann und darf sie nicht berichtigen

Das TNM-System erlaubt sogar, einen ganzen Krankheitsverlauf in wenigen Symbolen exakt festzuhalten, indem bei jeder weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme - z.B. klinische Untersuchung, Röntgenuntersuchung, Operation, Histologie, Nachuntersuchung, Sektion - jeder neue Aspekt in einer weiteren Tumorformel festgehalten wird. So existieren dann vielleicht von dem Fall eines Mammakarzinoms sechs oder sieben Tumorformeln, die den ganzen Verlauf kurz und prägnant verschlüsseln und unschwer und unzweideutig auch statistisch zu nutzen sind.

"Es wird deutlich, wieviel mehr an Information über den Tumor und dessen Ausdehnung in der mehrgliedrigen Tumorformel enthalten ist, gegenüber der nur einmal und unwiderruflich nach Abschluß der klinischen Untersuchung zu vergebenden Ziffer der bisher üblichen Stadieneinteilung. Auch wenn Sitz und Ausbreitungsgewohnheit der verschiedenen Organtumoren spezielle Absprachen über die Abgrenzung der Untergruppen nötig machen, ist durch die Beibehaltung des Grundprinzips die Darstellung des Tumorbefundes nach dem TNM-System leicht erlernbar und ebenso leicht lesbar", heißt es bei M.L.ARNAL und U.DOLD (1968).

Die Nachteile des TNM-Systems sind die, die bei allen ähnlichen Tumorformeln bestehen, bei denen das Krankengut in viele Gruppen aufgeteilt wird. So teilten z.B. SCHINZ und WELLAUER (1959) 159 Fälle von Zungenkarzinom nach dem TNM-System ein. Dabei zeigen z.B. zwei Fälle den Tumorbefund $T_2N_0M_0$. Diese zwei Fälle nun aber als Basis zu nehmen, um daraus über die Prognose späterer Befunde mit der gleichen Tumorformel etwas sagen zu können, das wäre zu gewagt, zu unbegründet. Das heißt, diese beiden Fälle sind statistisch nicht verwertbar, sie müssen für die Stellung einer Prognose entfallen. Auf diese Weise sind schließlich von einem Krankengut von vielleicht 150 Fällen nur 120 auswertbar, da 30 Fälle sich aus solch kleinen Gruppen zusammensetzen, die aus obigen Gründen eben nicht zu beurteilen sind. Diese 30 Fälle wären aber bei der Einteilung eines Krankengutes in vielleicht 4 Gruppen in diesen enthalten, sie brauchten nicht zu entfallen.

Das TNM-System sollte ursprünglich eine klinische Einteilung sein, wobei der Befund nur durch klinische Untersuchung gesichert werden sollte. Es hat sich aber im Laufe der Zeit leider ergeben, daß manche TNM-Befunde, z.B. endoskopisch, intraoperativ oder histologisch erhoben wurden, so daß streng genommen manche TNM-Befunde nicht mehr vergleichbar waren. Um diese weiteren Nachteile des TNM-Systems zu beheben, schlugen ARNAL, HAMPERL, OBERHOFFER u.a. (1967) vor, einen Sicherungsschlüssel "S" für das TNM-System einzuführen, um den Erhebungsmodus eines jeden Merkmals zu definieren. So

sollte verhindert werden, daß z.B. ein subjektiver Tastbefund mit einer Aussage verglichen wird, die sich auf eine Autopsie oder histologische Untersuchung stützt. Auf diese Weise sollte gesichert werden, daß nur Daten verglichen werden, die unter gleichen Voraussetzungen gewonnen wurden.

So sollen die Symbole T, N oder M oder alle drei das Symbol S angefügt bekommen, wobei dann bedeuten soll:

S₀: Aussage ohne jede Sicherung (nur Verdacht).

S₁: Aussage ohne Anwendung spezieller klinischer Hilfsmittel (z.B. nur Anamnese und ärztliche Untersuchung).

S₂: Aussage gestützt auf spezielle klinische Hilfsmittel (z.B. Röntgendiagnostik, Endoskopie).

S₃: Aussage gestützt auf Operation, aber ohne histologische Untersuchung.

S₄: Aussage wie S₂, aber mit histologischem und/oder zytologischem Befund aus Exkreten oder Punktionsmaterial.

S₅: Aussage gestützt auf einen Probeeingriff mit histologischer Untersuchung des Gewebes (Probeexzision).

S₆: Aussage gestützt auf Operationsbefund mit pathologisch-anatomischer und histologischer Beurteilung des Operationspräparates.

S₇: Aussage gestützt auf Sektionsbefund.

S₈: Keine Angaben.

Inwieweit sich dieser Sicherungsschlüssel "S" durchsetzen

wird, bleibt abzuwarten.

Ein weiterer Nachteil des TNM-Systems - wie jedes Systems, das auf klinischen Gesichtspunkten beruht - ist die Tatsache, daß das TNM-System umso "weicher" wird, je tiefer der Tumor liegt. Beim Mammakarzinom z.B., das bis auf seine para- und retrosternalen Lymphknoten klinisch gut zu beurteilen ist, stimmen der klinische und operative TNM-Befund fast immer überein. Hingegen ist nach SCHEIBE (1966) bei Magenkarzinom nur mit einer klinischen TNM-Treffsicherheit von rund 25 % zu rechnen, wie er an 305 Magenkarzinomen zeigen konnte, deren operativer TNM-Befund in 75 % nicht mit dem klinischen TNM-Befund übereinstimmte. Darum sollten nach SCHEIBE (1966) für Krebsstatistiken nach dem TNM-System nur intraoperative Befunde verwertet werden.

Eigene Fragestellung

Warum wird nun überhaupt an einem neuen, allgemeinen Prinzip der Tumorklassifizierung gearbeitet? Warum sollen nicht die seit langem eingeführten und zweifellos bewährten Stadieneinteilungen häufig vorkommender Tumoren - etwa die STEINTHAL-Einteilung für das Mammakarzinom - beibehalten werden? Hier wird doch mit wenigen Gruppen gearbeitet, mit denen in praxi leicht umzugehen ist. Das fortschreitende Tumorwachstum wird durch die aufsteigende Zahl dieser Gruppe gekennzeichnet. Damit scheint das Wesentliche für die Tumorausbreitung erfaßt zu sein.

"Der bedeutsamste Mangel dieser Stadieneinteilung ist die Tatsache, daß die Zuordnung zu den einzelnen Stadien einer Beurteilung gleichkommt. Diese wird nach Fehlen oder Vorliegen einer Reihe verschiedener Tumoreigenschaften (Tumorgroße, Metastasierung, histologisches Verhalten) vorgenommen, ohne daß jedoch diese Faktoren einzeln aufscheinen. Eine nachträgliche Aufgliederung nach diesen Faktoren ist unmöglich. Der Einfluß der verschiedenen Faktoren auf die Prognose, d.h. das Gewicht der einzelnen Tumoreigenschaften ist jedoch derzeit noch kaum bekannt.

Solange aber die Wertigkeit und die Gleich- oder Ungleichhäufigkeit verschiedener Seiten des Tumorverhaltens noch Untersuchungsobjekt ist, muß eine Beschreibung getrennt nach einzelnen Faktoren erfolgen, ohne deren Bewertung vorwegzunehmen. Es ist der wesentliche Vorteil des TNM-Systems, daß der Komplex der Tumorausbreitung in einzelne Faktoren aufgelöst wird und so eine gesonderte Beschreibung möglich macht.

Es ist von praktischer Bedeutung, daß die Mehrgliedrigkeit des Systems nicht verhindert, durch nachträgliche Raffung eine geringere Zahl von Gruppen zu bilden, die sich etwa bezüglich der Prognose ähnlich verhalten. So sind z.B. nach dem Vorschlag der UICC für das Mammarkarzinom drei Hauptgruppen geschaffen worden, die nach derzeitigem Wissensstand folgende T- und N-Klassen umfassen:

	T_1	T_2	T_3
N_1	I		
N_2	II		
N_3			III

Für andere Karzinomlokalisationen können andere Gruppierungen geeigneter sein. Es können auch nachträgliche jederzeit Umgruppierungen vorgenommen werden, wenn sich im Laufe der Auswertung eine Darstellung, die wesentlich biologische Zelltypen oder andere, zusätzlich wichtige Tumoreigenschaften hinsichtlich der Lebenserwartung eine andere Gruppeneinteilung erforderlich machen."

In diesen Ausführungen weisen WILLIARD, C. DODD o.a. (1966) erneut auf die "Schwierigkeiten" des SPENTHAL-Systems hin und erwähnen gleichzeitig die Möglichkeiten des TMM-Systems. Es klingt hier somit die Forderung an, die bei dieser Arbeit untersucht werden soll. Den eigenen Untersuchungen wurden folgende Detailfragen zugrunde gelegt:

- 1.) läßt sich an eigenen Krankengut eine prognostische Vorteilhaftigkeit der SPENTHAL-Stadien nachweisen?
- 2.) Werden bei der Anwendung des TMM-Systems an eigenes Krankengut Vorteile gegenüber dem SPENTHAL-System sichtbar?

- 3.) Nach welchen Prinzipien müssen die TNM-Stadien in Gruppen zusammengefaßt werden, um eine optimale prognostische Aussage unter Berücksichtigung der klinisch-therapeutischen Belange zu erzielen ?
- 4.) Bietet diese so erarbeitete Gruppeneinteilung der TNM-Stadien Vorteile gegenüber der herkömmlichen STEINTHAL-Gruppierung, ggf. welche ?

Bei der Beantwortung dieser Fragen diene die auf S. 30 von der UICC ausgearbeitete TNM-Konstellation als Arbeitshypothese. Sie sollte in Form einer Gegenprobe am hiesigen Material überprüft werden.

Anlage der eigenen Untersuchung

Es galt, die gesamten Krankengeschichten, die einen krankhaften Befund an der Mamma zeigten, durchzuarbeiten und nur die Fälle ins Krankengut aufzunehmen, deren Diagnose histologisch gesichert und deren klinischer Lokalbefund im Krankenblatt exakt registriert war.

Die Arbeit wurde prinzipiell so durchgeführt, daß das Schicksal möglichst jeder Patientin aufgeklärt werden sollte, um etwas über die Prognose des Einzelfalles und so aufgrund von möglichst vielen aufgeklärten Einzelschicksalen über die Prognose des Mammakarzinoms allgemein sagen zu können.

Die Zusammenstellung des gesamten Krankengutes erfolgte z.T. maschinell. Am Schluß der Nachforschungen standen drei

Gruppen von Patientinnen: die Gruppe der Gestorbenen, die Gruppe der Lebenden und die Gruppe der Patientinnen, über deren Schicksal nichts mehr in Erfahrung zu bringen war, also die Gruppe der Verschollenen.

Es zeigte sich, daß die meisten Karzinombefunde einigen wenigen TNM-Kombinationen zuzuordnen waren . Manche TNM-Kombination traf nur für relativ wenige Befunde zu; solche relativ kleinen Krankenkollektive waren für statistische Untersuchungen unerheblich und konnten vernachlässigt werden.

Für die statistisch verwertbaren Krankenkollektive wurden Überlebenszeiten nach 5, 10 und 20 Jahren berechnet. Es galt dann zu untersuchen, ob daraus Gruppen von Patientinnen mit ähnlicher Prognose zu bilden waren, die aber unter Umständen unterschiedlichen TNM-Stadien angehörten. Etwaige Gruppen sollten zusammengefaßt werden, um eine allgemeinere Prognose stellen zu können.

Besondere Aufmerksamkeit galt auch der Frage, ob für die Prognose des Mammakarzinoms ein ausgedehnter Tumorbefund oder ein fortgeschrittener Lymphknotenbefall bedeutungsvoller ist. Einige wichtige Ergebnisse wurden zur Verdeutlichung durch Tabellen und Kurven ausgedrückt, die das Wesentliche dieser Arbeit nochmals zeigen.

Beschreibung des Krankengutes

Soweit es zu verfolgen war, datiert das erste verfügbare Krankenblatt über die Behandlung eines Mammakarzinoms an der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn aus dem Jahre 1916. Ob schon vorher hier Mammakarzinome behandelt wurden, ist nicht mehr festzustellen. Aus den umfangreichen Krankengeschichten von 1916 bis zum 31.12.1966 - dem selbstgewählten Stichtag - wurden alle Fälle von Mammakarzinom herausgesucht. Es ist klar, daß oft präoperativ z.B. eine Mastopathia cystica von einem Karzinom nicht immer sicher unterschieden werden konnte. Alle diese Fälle mußten selbstverständlich unberücksichtigt bleiben, falls nicht postoperativ ein Karzinom histologisch gesichert werden konnte oder aber klinische Untersuchungen unzweifelhaft für ein Karzinom sprachen. Im Zweifelsfall wurde der Befund für benigne angesehen und somit nicht berücksichtigt.

So blieben schließlich 995 Fälle von Mammakarzinom, die histologisch bzw. klinisch gesichert sind. Diese 995 Fälle verteilen sich also auf einen Zeitraum von genau 50 Jahren. Sämtliche 995 Fälle wurden nach dem STEINTHAL-Schema eingeteilt, lediglich bei einem Fall ließ sich kein STEINTHAL-Stadium mehr ermitteln.

Sechs der 995 Fälle waren männliche Patienten; damit ließ sich die Feststellung von NISSEN (1967) nicht bestätigen, der etwa 2 % der Mammakarzinome beim Mann fand. Die jüngste

der erfaßten Patientinnen war 27 Jahre alt, die älteste war 84 Jahre. Der weitaus größte Teil der Patientinnen fand sich zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Die meisten der Fälle waren Karzinome vom Typ des Carcinoma solidum simplex, das relativ seltene Paget-Karzinom fand sich beim Krankengut neunmal. Diese neun Fälle waren - bevor sie zur Klinik kamen - alle als Ekzem angesehen und ebenso behandelt worden. Man muß sagen, daß auch leider einige der übrigen Fälle - schon als ein Knoten in der Brust zu tasten war - über Monate erfolglos mit Salben behandelt worden waren, bis schließlich eine Probeexzision den therapieresistenten Befund erklärte.

Das Problem der Abhängigkeit der Prognose des Mammakarzinoms von der Therapie sei hier nur angedeutet. Die allermeisten Patientinnen sind natürlich operiert worden, hier ist die Methode nach ROTTER wieder die weitaus häufigste. Manche der Patientinnen wurden noch vorbestrahlt oder noch nachbestrahlt oder bekamen Vor- und Nachbestrahlung. Einige wurden nur mit Strahlen behandelt, einige bekamen Strahlen und Zytostatika, wieder andere nur noch Zytostatika. Bei vielen Patientinnen war bereits durch die Probeexzision das Karzinom insgesamt im Gesunden entfernt worden.

Es ist fast unmöglich, hier eine gemeinsame vergleichbare Basis zu schaffen, um mit anderen Autoren Ergebnisse vergleichen zu können.

Denn geringe Abweichungen des Behandlungserfolges durch verschiedene therapeutische Maßnahmen sind in den meisten Fällen statistisch nicht zu sichern. Das zeigen auch übereinstimmende Ergebnisse über die Prognose des Mammakarzinoms von verschiedenen Behandlungszentren mit unterschiedlichen Behandlungsmethoden. So dürften dann Unterschiede in der Prognose wohl weniger auf therapeutischen Ursachen beruhen, sondern hauptsächlich darauf, wie weit der Befund bereits fortgeschritten war. Der gleichen Ansicht ist MAAS (1969), wenn er sagt, daß die Behandlungsergebnisse weniger von der Methode als vom Stadium abhängig sind.

Beschreibung der Technik der eigenen Untersuchung

Für jede der 995 Patientinnen wurde eine Karteikarte angelegt. Dazu diente das umseitige Formblatt, auf dem alle wesentlichen Informationen zu jedem Fall vermerkt wurden. Zum Zwecke der späteren Auswertung und der größeren Prägnanz wurden alle Angaben auf rückseitiger Karteikarte verschlüsselt, d.h. in jedes der Kästchen wurde eine Zahl gesetzt, über deren Bedeutung man vorher übereingekommen war.

Der schwierigste Teil der Arbeit war, die oft knapp gehaltenen Lokalbefunde der Erstuntersuchung in der Klinik ins TNM-System zu "übersetzen", d.h., nur aufgrund der Krankengeschichte konnte das damalige präoperative TNM-Stadium einer Patientin ermittelt werden. Wenn bei der Erstuntersuchung über Tumorgroße, Verschieblichkeit und Lymphknotenbefall nichts Genaues festgehalten worden war, war es retrospektiv sehr schwer, zu entscheiden, welche mögliche

Mammakarzinom

Name Geb.-Dat.:
 Stand Zahl d.Kinder gestillt?.....
 Wohnung Geb.-Ort:
 Hausarzt Journal-Nr.

Klinischer Befund



- ☐ Mamillenhochstand
- ☐ Eingezogene Mamille
- ☐ Apfelsinhaut
- ☐ Mamma vergrößert
- ☐ Blutende Mamma
- ☐ Mastopathie

vergrößerte Lymphknoten

- ☐ axillar
- ☐ infraclavicular
- ☐ supraclavicular
- ☐ Pectoralisrand
- ☐ Fernmetastasen

wo?

Tumorstadien nach STEINTHAL-ANSCHÜTZ

- ☐ Stadium I Kleine, auf die Brust begrenzte Geschwulst ohne Beteiligung der bedeckenden Haut oder der unterliegenden Muskulatur und o.tastbare Vergrößerung der Lymphknoten.
- ☐ Stadium II Fortgeschrittene Geschwulst mit schlechter Abgrenzbarkeit gegenüber der bedeckenden Haut, der Unterlage und der Umgebung. Eingezogene Mamille. Vergrößerte axillare Lymphknoten.
- ☐ Stadium III Ausgedehnte Geschwulst mit infiltrativer Beteiligung der Haut, der Unterlage u.d.Umgebung. Vergrößerte axillare, infraclaviculare und supraclaviculare Lymphknoten.

Tumorstadien nach SCHINZ-WELLAUER

Primärtumor

- ☐ T₁ Gut beweglich und weder mit der Haut noch mit der Unterlage verwachsen.
- ☐ T₂ Frei beweglich gegenüber der Thoraxwand, dagegen gegenüber der Subcutis und/oder der Muskulatur nicht mehr ganz frei. Eingezogene Mamille.
- ☐ T₃ Frei beweglich gegenüber der Thoraxwand. Dagegen Verwachsungen mit der Muskulatur, i.Haut u.d. Umgebung. Auch Exulcerationen der Haut.
- ☐ T₄ Breite Verwachsung des Primärtumors mit der Muskulatur, der Brustwand u.d.Haut. Infiltration der Haut über die Grenzen des Primärtumors hinaus. Tumorexulceration.

- ☐ N_a Axillare u.infraclaviculare Lymphknoten nicht vergrößert.
- ☐ N_b Vergrößerung der axillaren u. oder infraclavicularen Lymphknoten.
- ☐ N_c Vergrößerung u.Fixierung der axillaren u./oder infraclavicularen Lymphknoten.

Fernmetastasen

- ☐ M Lymphogene oder hämatogene Fernmetastasen einsch. homolateraler u. kontralateraler Lymphknotenmetastasen in der Supraclaviculargrube.

Behandlung

	Bestrahlung	Cytostatica
Vorbehandlung		
Nachbehandlung		

Operation: Datum:
.....
.....

Histologischer Befund

.....
.....
.....
.....

Lokalisation der durchsetzten Lymphknoten:

☐	axillar
☐	infraclavicular
☐	Pectoralisrand
☐	supraclavicular
☐	retrosternal

Lokalisation der Fernmetastasen:

.....
.....
.....
.....

Darach histologisch gesichertes Tumorstadium:

Steintahl I	☐	T ₁	☐	N _a	☐	M	☐
Steintahl II	☐	T ₂	☐	N _b	☐		
Steintahl III	☐	T ₃	☐	N _c	☐		
		T ₄	☐				

TNM-Kombination die Patientin präoperativ wohl gehabt haben könnte. Daß dabei bei insgesamt 995 Fällen einige Fälle nicht befriedigend gelöst werden konnten und subjektiv entschieden werden mußten, leuchtet ein. Man kann dabei die Fehlerbreite auf etwa 2 % veranschlagen, d.h. rund 20 Fälle mußten einem TNM-Stadium zugeordnet werden, für welches nach den Krankenunterlagen kein genügender Anhalt bestand. Es ließ sich aber auch hier noch eine gewisse Genauigkeit beibehalten.

Die ganzen Notizen über einen jeden Fall bestanden praktisch nur aus Zahlen. Alle Karteikarten wurden nach dem Operationsjahr der Patientinnen und innerhalb des Jahres alphabetisch geordnet.

Es galt von jeder Patientin zu erforschen, ob sie noch lebte. Bei vielen Patientinnen war bereits in der Krankengeschichte das Todesdatum vermerkt. Bei einem weiteren Teil der Patientinnen war lediglich bekannt geworden, daß sie gestorben waren. Hier galt es, das Todesdatum zu ermitteln.

Es wurden Angehörige, Hausärzte und Einwohnermeldeämter angeschrieben und um den genauen Todetermin gebeten. Auf diese Weise ließen sich fast alle Schicksale dieser Gruppe von Patientinnen aufklären. Den Patientinnen, über die nichts mehr bekannt war, die sich bestenfalls noch zur ersten Nachuntersuchung eingefunden hatten, dann aber ausgeblieben waren, wurde ein Fragebogen übersandt (s.S.38). Die Fragen bezogen sich u.a. auf das derzeitige Befinden, auf vorhandene

Frau
oder Angehörige

.....

Sehr geehrte Frau
oder Angehörige!

Seinerzeit wurden Sie in unserer Klinik wegen eines Brustleidens operiert bzw. bestrahlt. Da wir uns über den Erfolg unserer damals durchgeführten Behandlung informieren und Ihren Befund kontrollieren möchten, bitten wir Sie um die Beantwortung der nachstehenden Fragen.

- 1.) Ist die Operationswunde völlig verheilt ?.....
- 2.) Konnten Sie nach der Operation Ihren Beruf wieder ausüben ?.....
- 3.) Hatten Sie an der operierten Seite irgendwelche Beschwerden ?.....
 - a) Schmerzen.....
 - b) Dickwerden des Armes
 - c) Bewegungseinschränkungen
- 4.) Wurden Sie wegen des gleichen Leidens nochmals operiert ?
- a) wann
 - b) wo, bzw. in welchem Krankenhaus
 - c) was wurde operiert
- 5.) Wie verhielt sich die andere Brustseite nach der ersten Operation ?
- a) wie lange nach der ersten Operation ?
 - b) wurde operiert ?
- 6.) Haben Sie nach der Brustoperation noch Kinder bekommen ?
- 7.) Sind Sie nach der Brustoperation Röntgen-tiefenbestrahlt worden ?
- a) weswegen
 - b) wie lange
 - c) an welcher Körperstelle
 - d) an welcher Klinik

- 8.) Haben Sie sich sonst noch irgendeiner Operation unterziehen müssen ?
a) wann
b) welches Organ, weswegen
c) welches Krankenhaus
- 9.) Wie ist Ihr heutiger Gesundheitszustand und Ihre Leistungsfähigkeit?
gut / befriedigend / schlecht
a) Gewichtszunahme
b) Gewichtabnahme
c) Appetit.....
- 10.) Sind Sie bis heute nochmals erkrankt ?
a) welche Krankheit
b) wie behandelt
- 11.) Wie hat sich die Regel bis heute nach der Operation verhalten ?
a) blieb sie regelmäßig
b) wurde sie unregelmäßig, ggf. inwiefern
c) hat sie ausgesetzt, wenn ja, wie lange
d) hat sie inzwischen ganz ausgesetzt
- 12.) Ist Ihnen sonst nach der Operation noch irgend etwas aufgefallen ?
.....
.....
- Falls die Patientin verstorben sein sollte
a) Todestag
b) Todesursache

Wir sind an der Beantwortung der Fragen außerordentlich interessiert und bitten Sie daher höflichst, den Fragebogen in beiliegendem Umschlag uns umgehend wieder umzuschicken
Für Ihr freundliches Entgegenkommen danken wir Ihnen im Voraus bestens.

Der Direktor der Chir.Univ.-Klinik
Bonn-Venusberg
Prof. Dr. med. A. Gütgemann
i.A. gez.

Beschwerden und ggf. auf den Todestag. Etwa 50 % der abgesandten Briefe trafen nach rund einer Woche wieder ein, die Patientinnen hatten über ihren Zustand berichtet, oder Angehörige hatten darin den inzwischen erfolgten Tod mitgeteilt. Nach einer weiteren Woche waren noch wieder etwa 10 % der Briefe zurückgesandt worden. Den übrigen 40 % wurden jetzt nochmals die Fragebögen zugeschickt; gleichzeitig ergingen aber weitere ausgearbeitete Fragebögen an die betreffenden Hausärzte mit der Bitte um Mitteilung vom Befinden oder dem Todesdatum ihrer Patientinnen. Zum gleichen Zeitpunkt erging ein weiterer Fragebogen an die zuständigen Einwohnermeldeämter mit der Bitte um Mitteilung der neuen Anschrift der Patientin bzw. deren Todestag. Auf diese Weise ließen sich weitere 30 % der Schicksale aufklären. So blieben schließlich etwa 10 % der Schicksale ungeklärt, also 100 Fälle, ein zu großer Prozentsatz.

Diese Patientinnen wurden persönlich aufgesucht, sofern sie in etwa im Einzugsbereich der Bonner Universitätsklinik wohnten.

So ließen sich weitere Schicksale aufklären, lediglich einige wenige Patientinnen - 6 des Gesamtkollektivs - waren nicht bereit, irgendwelche Auskünfte über sich zu geben, obwohl jede Patientin darauf hingewiesen wurde, daß die Auswertung anonym erfolgte.

Am Ende der Nachforschungen blieb aber doch unvermeidlich eine Gruppe von Patientinnen, die als verschollen bezeichnet

Oktober 1904 geboren und am 4.8.1953 nach ROTTER im STEINTHAL-Stadium II bzw. mit der Tumorformel $T_2 N_b M_0$ operiert worden war, aber sein Name und seine Anschrift waren nur noch unter Nummer 622 in den Karteikarten zu ermitteln.

Die 995 Lochkarten wurden dann Herrn Prof.Dr.Oberhoffer von der Medizinischen Klinik der Universität Bonn übergeben. Er übernahm die weitere Auswertung unter Zuhilfenahme der elektronischen Rechenanlage im Institut für instrumentelle Mathematik an der Universität Bonn. Es sei an dieser Stelle Herrn Prof.Dr.Oberhoffer für seine freundliche Hilfsbereitschaft recht herzlich gedankt.

Dem Nachteil der langen Vorarbeit - des Programmierens - steht der große Vorteil gegenüber, daß die eigentliche Auswertung des Programms mit großer Schnelligkeit und Vollkommenheit vor sich geht.

So lieferte der Computer nun etliche Listen, in denen alle Fragestellungen, die dieses Krankengut mit sich bringen kann, in Form von Zahlen, Buchstaben und Zeichen enthalten waren; diesen Listen ließ sich alles entnehmen, was von Interesse war, z.B. die Frage, welche Operationsmethode zwischen 1920 und 1930 am meisten durchgeführt wurde, oder wieviele von den Patientinnen, die von 1950 bis 1960 im STEINTHAL-Stadium III operiert wurden, noch lebten.

Es wurde nur mit den Listen weiter gearbeitet, die für die Fragestellung dieser Arbeit von Bedeutung waren.

Die Aufteilung der 995 Fälle nach STEINTHAL ergab:

STEINTHAL I	303 Fälle
STEINTHAL II	492 "
STEINTHAL III	199 "
unklares Stadium	1 Fall

Gesamtzahl	995 Fälle
------------	-----------

Die Aufteilung der 995 Fälle nach dem TNM-System sah folgendermaßen aus, wobei in der Aufstellung M_+ vorhandene Fernmetastasen und M_0 nicht vorhandene Fernmetastasen bedeutet:

	2 Fälle
$T_1 N_a M_+$	
$T_1 N_a M_o$	162 "
$T_1 N_b M_+$	2 "
$T_1 N_b M_o$	30 "
$T_1 N_c M_+$	0 "
$T_1 N_c M_o$	0 "
$T_2 N_a M_+$	4 "
$T_2 N_a M_o$	173 "
$T_2 N_b M_+$	21 "
$T_2 N_b M_o$	300 "
$T_2 N_c M_+$	5 "
$T_2 N_c M_o$	8 "
$T_3 N_a M_+$	2 "
$T_3 N_a M_o$	53 "
$T_3 N_b M_+$	24 "
$T_3 N_b M_o$	108 "
$T_3 N_c M_+$	12 "
$T_3 N_c M_o$	12 "
$T_4 N_a M_+$	1 Fall
$T_4 N_a M_o$	6 Fälle
$T_4 N_b M_+$	12 "
$T_4 N_b M_o$	14 "
$T_4 N_c M_+$	10 "
$T_4 N_c M_o$	9 "

970 Fälle

Dazu kamen noch 25 Fälle mit nicht festzustellendem N oder T, die sich wie folgt verteilten:

$T_1 N_x M_0$	1 Fall
$T_2 N_x M_0$	9 Fälle
$T_3 N_x M_+$	3 "
$T_3 N_x M_0$	2 "
$T_4 N_x M_+$	1 Fall
$T_x N_b M_+$	1 "
$T_x N_b M_0$	2 Fälle
$T_x N_x M_+$	1 Fall
$T_x N_x M_0$	5 Fälle

25 Fälle

Diese 25 Fälle blieben bei der folgenden Auswertung unberücksichtigt, da sie erstens zu gering sind, um statistisch ins Gewicht zu fallen, und da sie zweitens nicht mit Sicherheit ein Mammakarzinom beinhalten, wie z.B. die Formeln $T_x N_b M_+$ oder $T_x N_x M_0$ zeigen.

Von den so verbliebenen 970 Fällen wurden wiederum die TNM-Kombinationen unberücksichtigt gelassen, die eine zu geringe Fallzahl aufwiesen. So wurde schließlich nur mit den 6 größten Krankenkollektiven weitergearbeitet, nämlich mit

$T_1 N_a M_o$	162 Fälle
$T_1 N_b M_o$	30 "
$T_2 N_a M_o$	173 "
$T_2 N_b M_o$	300 "
$T_3 N_a M_o$	53 "
$T_3 N_b M_o$	108 "

826 "

Auf den Listen des Computers waren die einzelnen TNM-Kombinationen mit ihren Fallzahlen aufgeschlüsselt, d.h. etwa, die 173 Fälle mit der Tumorformel $T_2 N_a M_o$ gliederten sich in verschiedene Meßpunkte. Diese bestanden darin, daß der Computer den zeitlichen Ablauf der 173 Fälle festhielt. Er vermerkte nämlich auf den Listen, wieviele Schicksale von den 173 sich im ersten Monat (nach der Behandlung in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn), im zweiten Monat, im dritten Monat, im vierten Monat, im fünften und im sechsten Monat entschieden hatten. Weitere Meßpunkte waren der Ablauf des ersten Jahres, des zweiten, des dritten, des vierten und fünften Jahres. Sodann vermerkte er noch, wieviele Fälle sich nach zehn und nach zwanzig Jahren entschieden hatten. Der letzte Meßpunkt war der Zeitraum jenseits von zwanzig Jahren, d.h. dieses betreffende Schicksal konnte sich nach einundzwanzig oder nach siebenunddreißig Jahren entschieden haben, das war nicht mehr festzustellen.

Die 173 Fälle waren nun einmal auf einer Liste für die Lebenden und auf einer Liste für die Gestorbenen registriert. So stand z.B. auf der Liste der Gestorbenen im ersten Monat eine 1, d.h. eines der 173 Schicksale hatte sich innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung zur Seite der Toten hin entschieden. Es lebten also nach einem Monat noch 172 Fälle. Im zweiten Monat kamen zwei weitere Tote dazu, d.h. nach 60 Tagen waren 3 Patientinnen gestorben, es lebten noch 170. So erhöhte sich also die Zahl der Toten kontinuierlich, während die Zahl von 173, die zum Zeitpunkt der Behandlung ja alle gelebt hatten, kontinuierlich abnahm.

Dazu kam eine weitere Gruppe von Fällen, die ebenfalls wieder fortlaufend zunahm, nämlich die Gruppe der unsicheren Fälle. Sie entstanden dadurch, daß z.B. im sechsten Monat (nach der Behandlung) auf der Liste der Lebenden eine 1 stand, d.h. ein Fall von 173 war nach 6 Monaten sicher noch lebend. Dieser eine Fall war am nächsten Meßpunkt - nach einem Jahr - nicht unbedingt mehr lebend, er mußte von diesem Zeitpunkt ab als fraglich eingestuft werden und gleichzeitig von den 173 subtrahiert werden. Diese Gruppe der fraglichen Patientinnen, die entweder noch lebten oder schon gestorben waren, addierte sich ebenfalls kontinuierlich. So war dann jenseits von 20 Jahren die Situation so, daß von den 173 Fällen mit der Formel $T_2 N_a M_o$ mit Sicherheit nur noch 6 lebten, daß 67 fraglich

waren, daß 100 mit Sicherheit gestorben waren.

Ebenso verfuhr man mit den übrigen 5 Krankenkollektiven und rechnete aus, wieviele Patientinnen vom jeweiligen Kollektiv an den einzelnen Meßpunkten noch lebten, fraglich waren, oder bereits gestorben waren. Es entstanden dann Zahlentabellen der 6 Krankenkollektive.

Es wurden nun gleichzeitig diese Tabellen für die einzelnen Tumorformeln graphisch dargestellt und die Überlebenskurven gezeichnet, indem auf der Abszisse die Zeit nach der Behandlung abgetragen wurde und auf der Ordinate die Fallzahl. So ließ sich dann auf jeder Kurve direkt ablesen, wieviele Patientinnen zu welchem Zeitpunkt lebten, fraglich waren oder bereits gestorben waren.

Zeitpunkt nach der Behandlung	lebende Pat.	fragl. Pat.	gestorb. Pat.	insge- samt
1. Monat	161	0	1	162
2. Monat	160	1	1	162
3. Monat	158	3	1	162
4. Monat	158	3	1	162
5. Monat	158	3	1	162
6. Monat	158	3	1	162
1. Jahr	144	8	10	162
2. Jahr	120	17	25	162
3. Jahr	102	28	32	162
4. Jahr	84	39	39	162
5. Jahr	64	54	44	162
10. Jahr	26	83	53	162
20. Jahr	12	92	58	162
21. Jahr u. mehr	5	97	60	162

Verhältnis der lebenden, fraglichen und gestorbenen
162 Patientinnen mit der Tumorformel $T_1 N_a M_o$ zu den
verschiedensten Zeitpunkten nach der Behandlung.

Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebenskurve werden von den 162 Patientinnen 91 Fälle subtrahiert. Es handelt sich um die Patientinnen, die nach dem 31.12.1961 zur Behandlung gekommen waren, also noch keine vollen 5 Jahre nach der Behandlung in Beobachtung standen. Es verbleiben 71 Fälle, die ebenfalls gleich 100 % gesetzt werden.

Die absoluten Zahlen und ihre Verteilung auf die einzelnen Meßpunkte zeigt die Tabelle:

	<u>Lebend</u>	<u>tot</u>	<u>insgesamt</u>
1. Monat	70	1	71
2. Monat	69	2	71
3. Monat	69	2	71
4. Monat	69	2	71
5. Monat	69	2	71
6. Monat	69	2	71
1. Jahr	66	5	71
2. Jahr	59	12	71
3. Jahr	54	17	71
4. Jahr	49	22	71
5. Jahr	47	25	71

$\overline{Ti Na Mo}$ 162 Folie

--- s-Jahre - Überlebens-Kurve

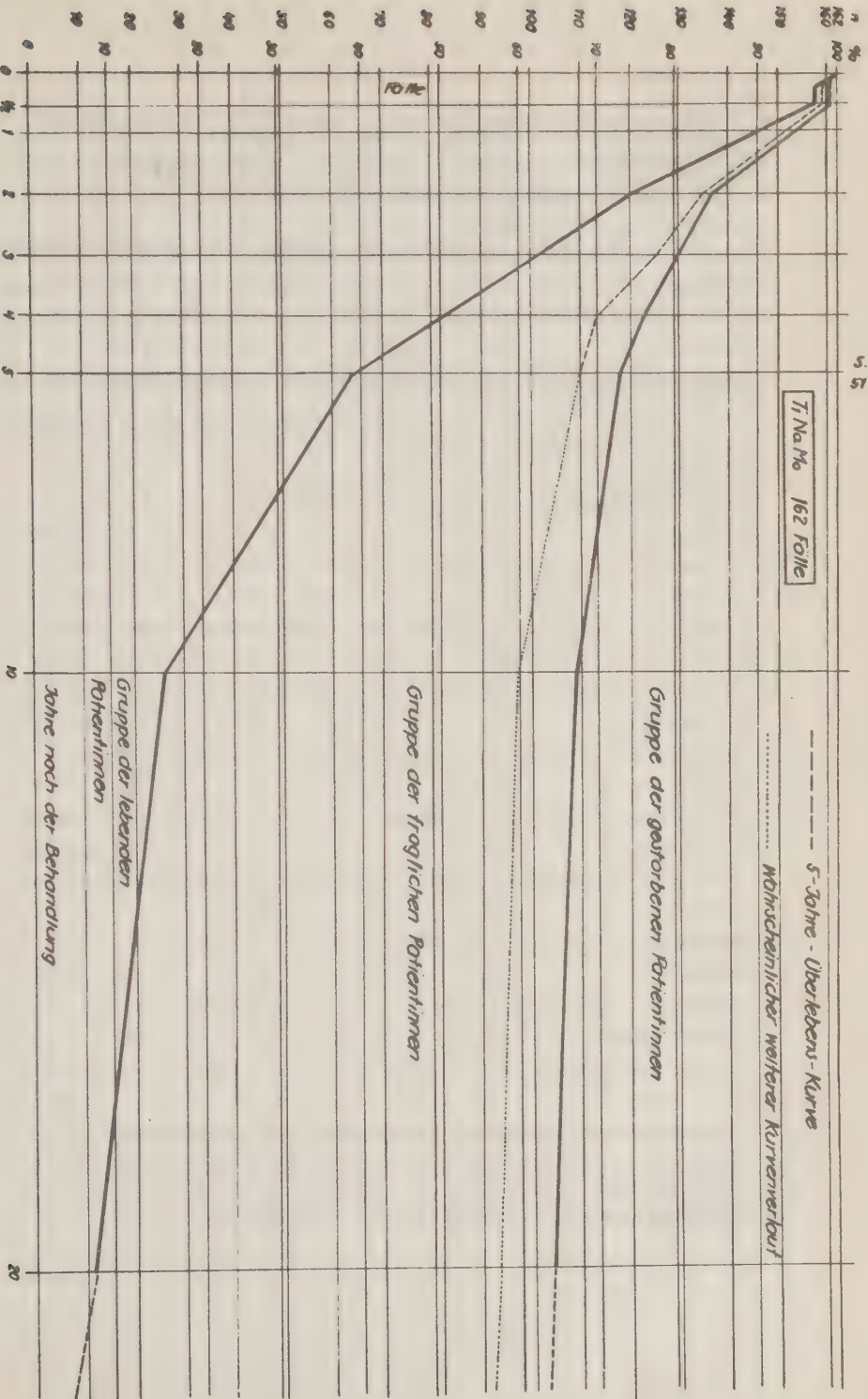
..... Wörscheinlicher weiterer Kurvenverlauf

Gruppe der gestorbenen Patienteninnen

Gruppe der traglichen Patienteninnen

Gruppe der lebenden Patienteninnen

Jahre nach der Behandlung



Zeitpunkt nach der Behandlung	lebende Pat.	fragl. Pat.	gestorb. Pat.	insge- samt
1. Monat	30	0	0	30
2. Monat	30	0	0	30
3. Monat	30	0	0	30
4. Monat	30	0	0	30
5. Monat	30	0	0	30
6. Monat	30	0	0	30
1. Jahr	28	0	2	30
2. Jahr	26	0	4	30
3. Jahr	22	0	8	30
4. Jahr	18	0	12	30
5. Jahr	16	0	14	30
10. Jahr	7	3	20	30
20. Jahr	5	5	20	30
21. Jahr u. mehr	2	7	21	30

Verhältnis der lebenden, fraglichen und gestorbenen
30 Patientinnen mit der Tumorformel $T_1 N_b M_0$ zu den
verschiedensten Zeitpunkten nach der Behandlung.

Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebenskurve werden von den 30 Patientinnen 4 Fälle subtrahiert. Es handelt sich um die Patientinnen, die nach dem 31.12.1961 zur Behandlung gekommen waren, also noch keine vollen 5 Jahre nach der Behandlung in Beobachtung standen. Es verbleiben 26 Fälle, die ebenfalls gleich 100 % gesetzt werden.

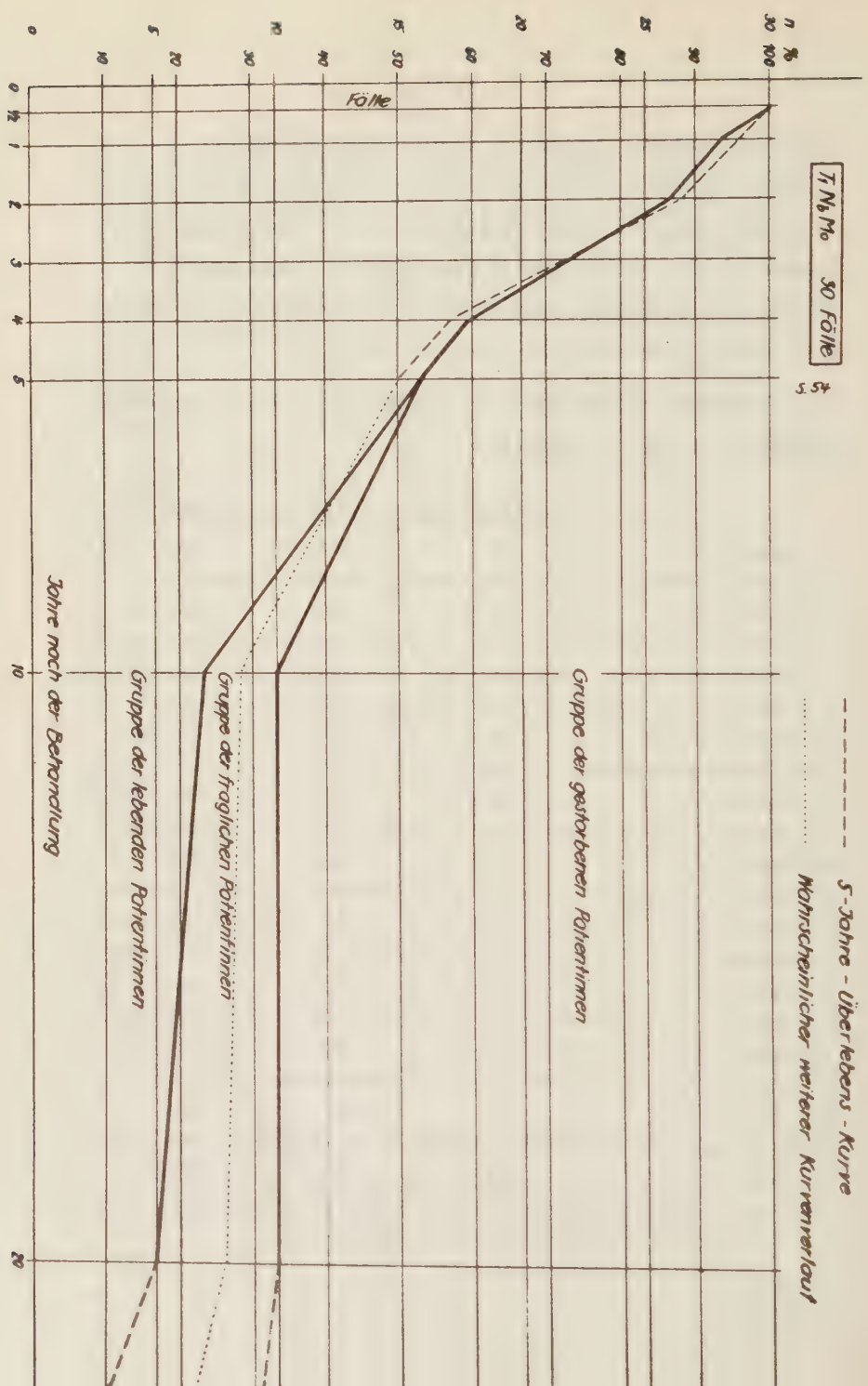
Die absoluten Zahlen und ihre Verteilung auf die einzelnen Meßpunkte zeigt die Tabelle:

	<u>Lebend</u>	<u>tot</u>	<u>insgesamt</u>
1. Monat	26	0	26
2. Monat	26	0	26
3. Monat	26	0	26
4. Monat	26	0	26
5. Monat	26	0	26
6. Monat	26	0	26
1. Jahr	25	1	26
2. Jahr	23	3	26
3. Jahr	19	7	26
4. Jahr	15	11	26
5. Jahr	13	13	26

$\frac{1}{2} N_b M_0$ 30 Fötte

45

--- 5-Jahre - Überlebens - Kurve
 Wahrscheinlicher weiterer Kurvenverlauf



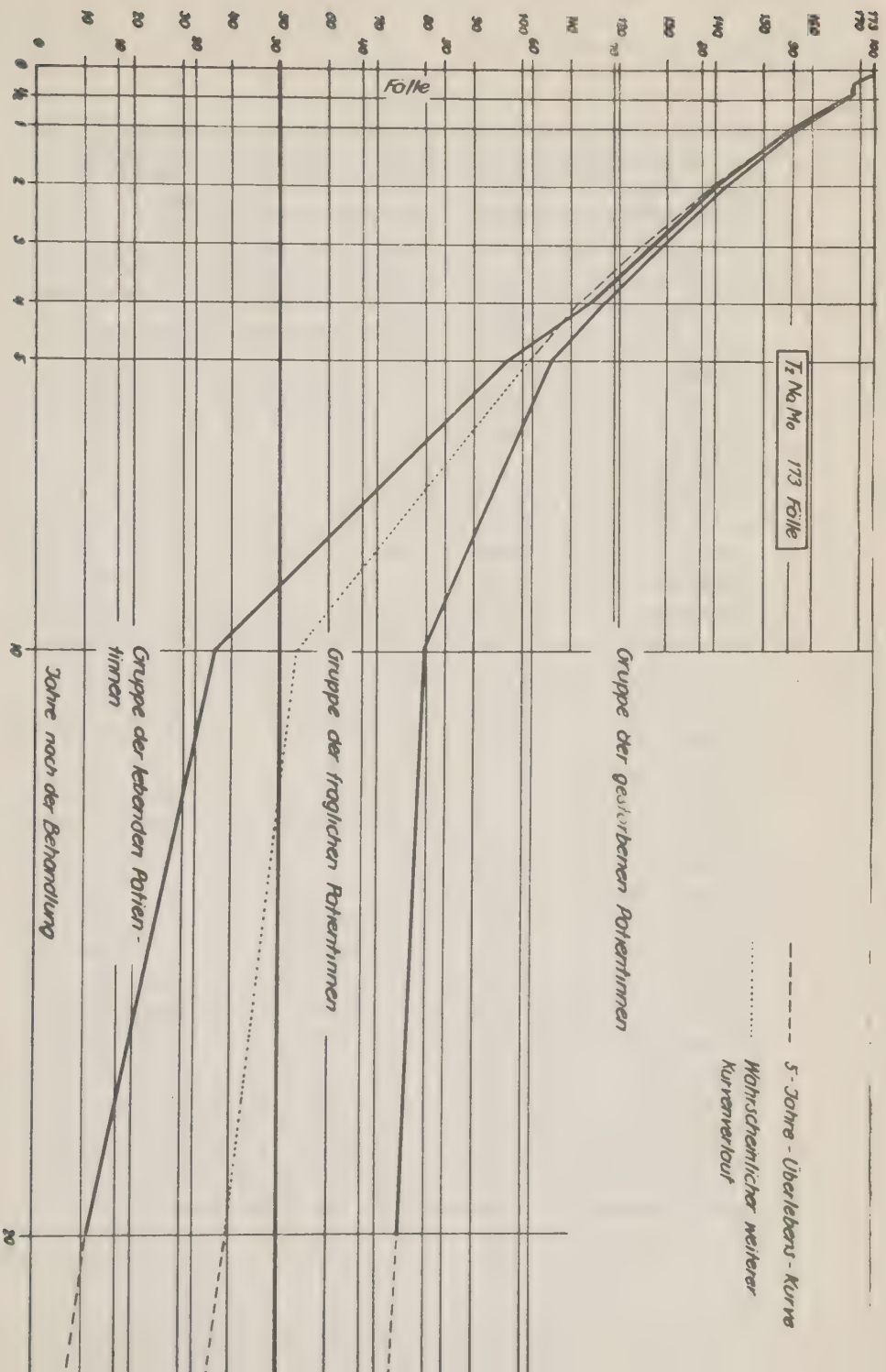
Zeitpunkt nach der Behandlung	lebende Pat.	fragl. Pat.	gestorb. Pat.	insge- samt
1. Monat	172	0	1	173
2. Monat	170	0	3	173
3. Monat	169	0	4	173
4. Monat	169	0	4	173
5. Monat	169	0	4	173
6. Monat	166	1	6	173
1. Jahr	156	1	16	173
2. Jahr	140	2	31	173
3. Jahr	127	2	44	173
4. Jahr	114	3	56	173
5. Jahr	97	9	67	173
10. Jahr	37	43	93	173
20. Jahr	11	64	98	173
21. Jahr und mehr	6	67	100	173

Verhältnis der lebenden, fraglichen und gestorbenen
173 Patientinnen mit der Tumorformel $T_2 N_a M_o$ zu den
verschiedensten Zeitpunkten nach der Behandlung.

Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebenskurve werden von den 173 Patientinnen 22 Fälle subtrahiert. Es handelt sich um die Patientinnen, die nach dem 31.12.1961 zur Behandlung gekommen waren, also noch keine vollen 5 Jahre nach der Behandlung in Beobachtung standen. Es verbleiben 151 Fälle, die ebenfalls gleich 100 % gesetzt werden.

Die absoluten Zahlen und ihre Verteilung auf die einzelnen Meßpunkte zeigt die Tabelle:

	<u>Lebend</u>	<u>tot</u>	<u>insgesamt</u>
1. Monat	150	1	151
2. Monat	148	3	151
3. Monat	147	4	151
4. Monat	147	4	151
5. Monat	147	4	151
6. Monat	145	6	151
1. Jahr	137	14	151
2. Jahr	124	27	151
3. Jahr	112	39	151
4. Jahr	101	50	151
5. Jahr	93	58	151



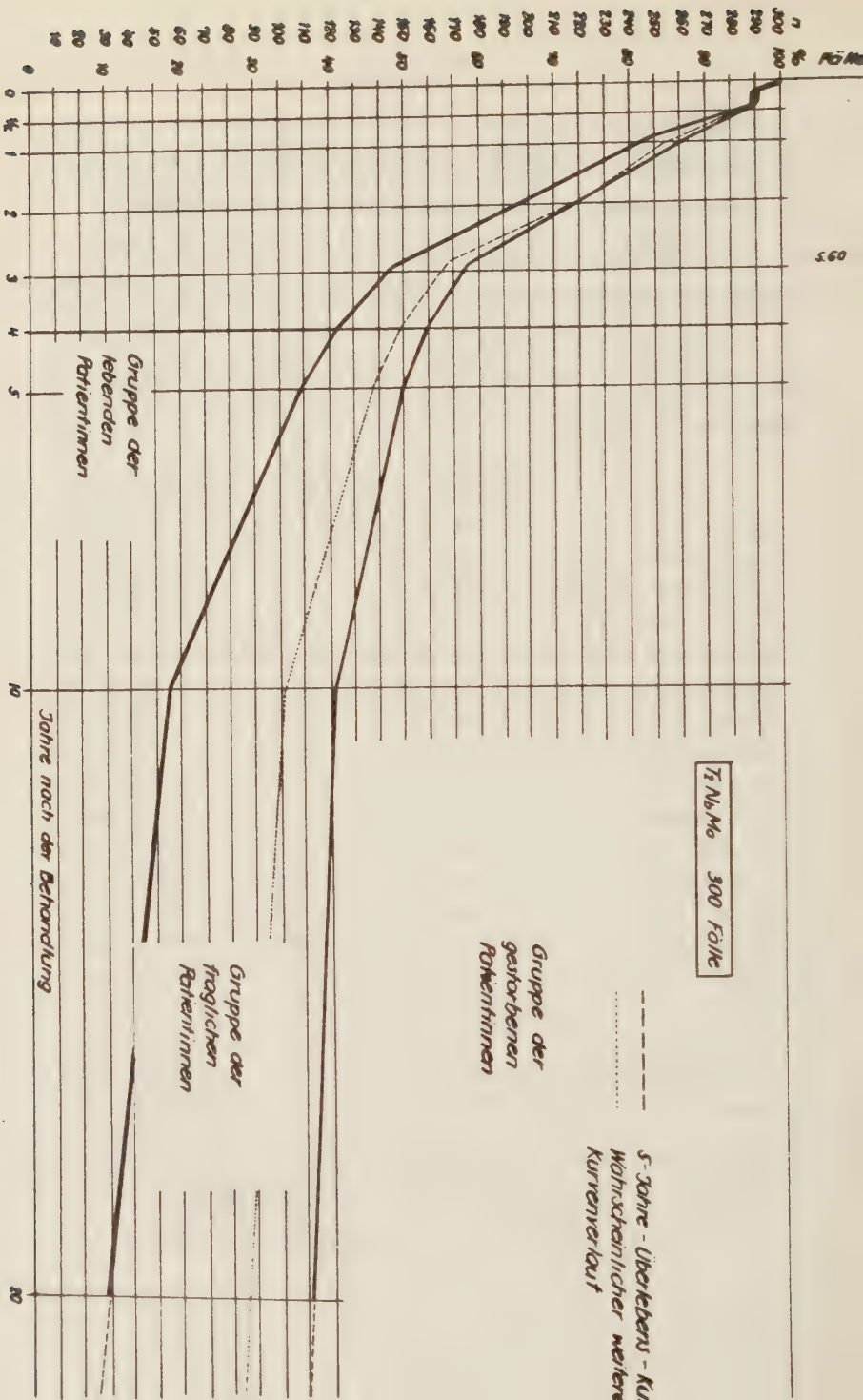
Zeitpunkt nach der Behandlung	lebende Pat.	fragl. Pat.	gestorb. Pat.	insge- samt
1. Monat	299	0	1	300
2. Monat	292	2	6	300
3. Monat	290	2	8	300
4. Monat	290	2	8	300
5. Monat	285	3	12	300
6. Monat	280	6	14	300
1. Jahr	245	13	42	300
2. Jahr	197	22	81	300
3. Jahr	146	30	124	300
4. Jahr	124	36	140	300
5. Jahr	109	41	150	300
10. Jahr	56	67	177	300
20. Jahr	30	81	189	300
21. Jahr u. mehr	21	85	194	300

Verhältnis der lebenden, fraglichen und gestorbenen
300 Patientinnen mit der Tumorformel $T_2 N_b M_o$ zu den
verschiedensten Zeitpunkten nach der Behandlung.

Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebenskurve werden von den 300 Patientinnen 81 Fälle subtrahiert. Es handelt sich um die Patientinnen, die nach dem 31.12.1961 zur Behandlung gekommen waren, also noch keine vollen 5 Jahre nach der Behandlung in Beobachtung standen. Es verbleiben 219 Fälle, die ebenfalls gleich 100 % gesetzt sind.

Die absoluten Zahlen und ihre Verteilung auf die einzelnen Meßpunkte zeigt die Tabelle:

	<u>Lebend</u>	<u>tot</u>	<u>insgesamt</u>
1. Monat	218	1	219
2. Monat	213	6	219
3. Monat	211	8	219
4. Monat	211	8	219
5. Monat	209	10	219
6. Monat	207	12	219
1. Jahr	186	33	219
2. Jahr	159	60	219
3. Jahr	121	98	219
4. Jahr	107	112	219
5. Jahr	99	120	219



Zeitpunkt nach der Behandlung	lebende Pat.	fragl. Pat.	gestorb. Pat.	insge- samt
1. Monat	51	0	2	53
2. Monat	51	0	2	53
3. Monat	51	0	2	53
4. Monat	51	0	2	53
5. Monat	51	0	2	53
6. Monat	50	0	3	53
1. Jahr	43	0	10	53
2. Jahr	33	2	18	53
3. Jahr	26	2	25	53
4. Jahr	23	3	27	53
5. Jahr	21	3	29	53
10. Jahr	9	11	33	53
20. Jahr	3	16	34	53
21. Jahr u. mehr	3	16	34	53

Verhältnis der lebenden, fraglichen und gestorbenen
53 Patientinnen mit der Tumorformel $T_3 N_a M_0$ zu den
verschiedensten Zeitpunkten nach der Behandlung.

Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebenskurve werden von den 53 Patientinnen 3 Fälle subtrahiert. Es handelt sich um die Patientinnen, die nach dem 31.12.1961 zur Behandlung gekommen waren, also noch keine vollen 5 Jahre nach der Behandlung in Beobachtung standen. Es verbleiben 50 Fälle, die ebenfalls gleich 100 % gesetzt werden.

Die absoluten Zahlen und ihre Verteilung auf die einzelnen Meßpunkte zeigt die Tabelle:

	<u>Lebend</u>	<u>tot</u>	<u>insgesamt</u>
1. Monat	48	2	50
2. Monat	48	2	50
3. Monat	48	2	50
4. Monat	48	2	50
5. Monat	48	2	50
6. Monat	47	3	50
1. Jahr	40	10	50
2. Jahr	32	18	50
3. Jahr	25	25	50
4. Jahr	22	28	50
5. Jahr	21	29	50

2

5 Mo Mo 53 Fo lle

5-Jahre - Überlebens - Kurve

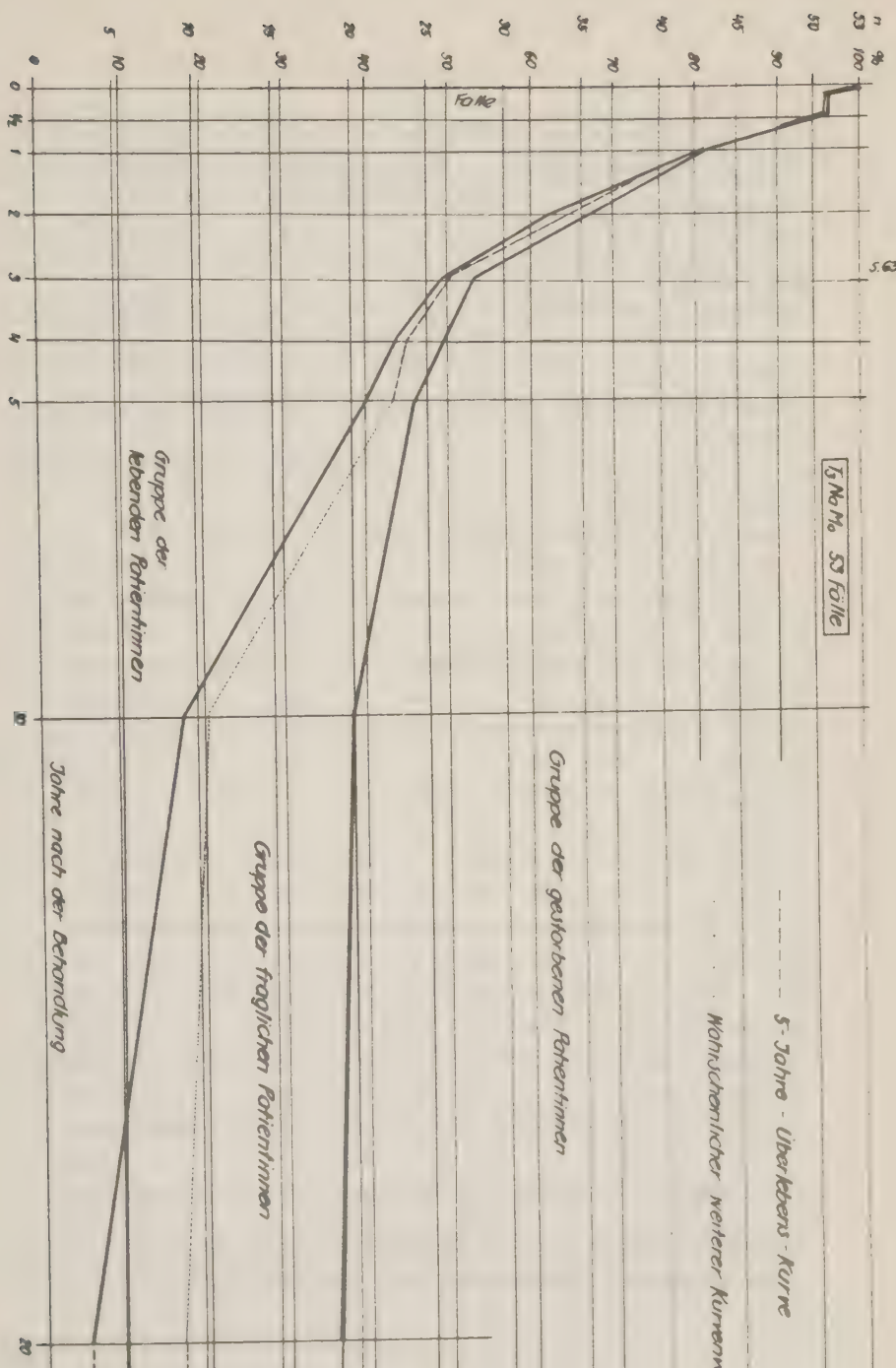
Wahrscheinlicher weiterer Kurvenverlauf

Gruppe der gestorbenen Patienteninnen

Gruppe der fraglichen Patienteninnen

Gruppe der lebenden Patienteninnen

Jahre nach der Behandlung



Zeitpunkt nach der Behandlung	lebende Pat.	fragl. Pat.	gestorb. Pat.	insge- samt
1. Monat	108	0	0	108
2. Monat	105	0	3	108
3. Monat	104	0	4	108
4. Monat	99	0	9	108
5. Monat	98	0	10	108
6. Monat	94	0	14	108
1. Jahr	68	0	40	108
2. Jahr	50	0	58	108
3. Jahr	45	0	63	108
4. Jahr	37	0	71	108
5. Jahr	34	0	74	108
10. Jahr	17	7	84	108
20. Jahr	10	13	85	108
21. Jahr u. mehr	8	14	86	108

Verhältnis der lebenden, fraglichen und gestorbenen
108 Patientinnen mit der Tumorformel $T_3 N_b M_0$ zu den
verschiedensten Zeitpunkten nach der Behandlung.

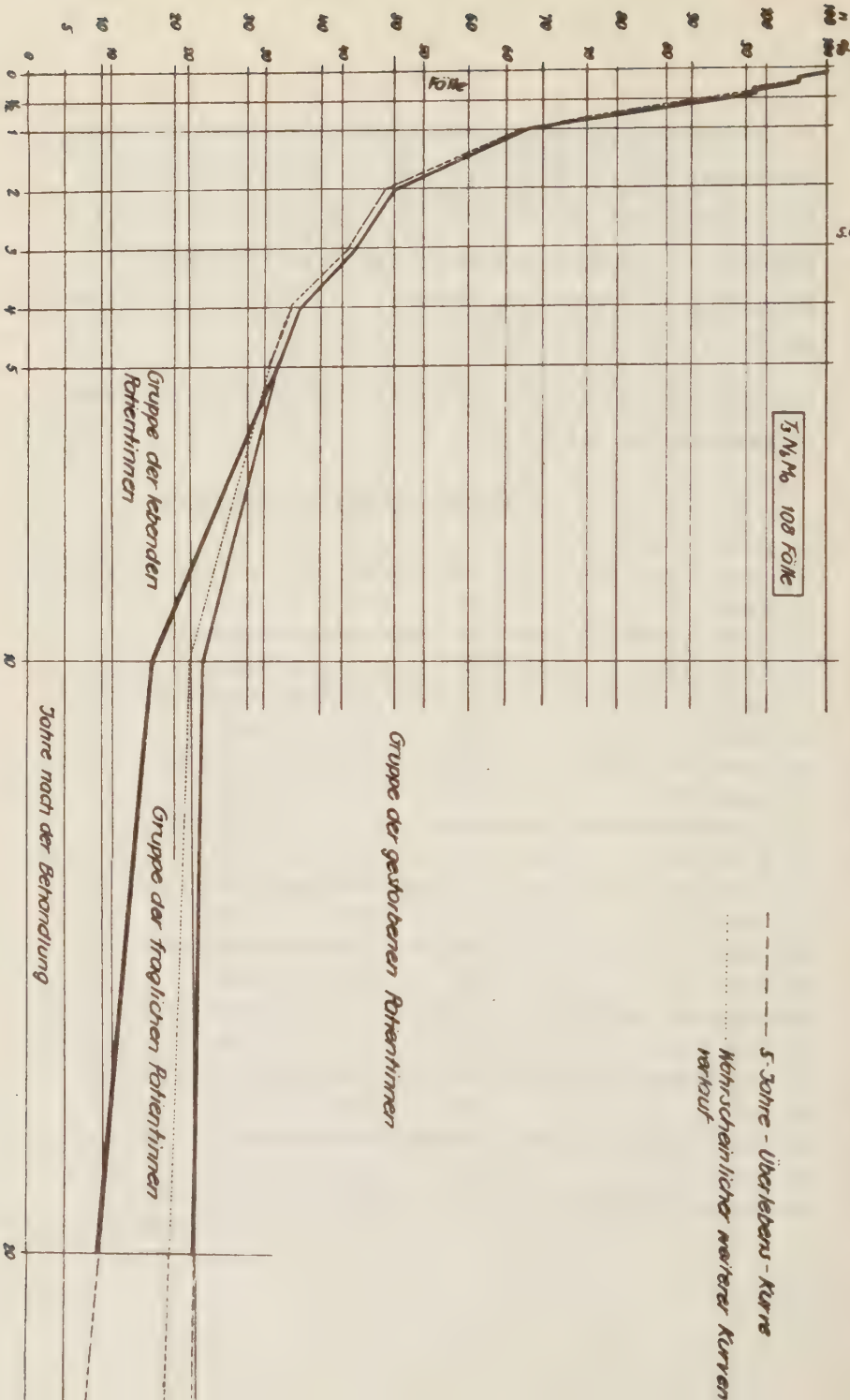
Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebenskurve werden von den 108 Patientinnen 7 Fälle subtrahiert. Es handelt sich um die Patientinnen, die nach dem 31.12.1961 zur Behandlung gekommen waren, also noch keine vollen 5 Jahre nach der Behandlung in Beobachtung standen. Es verbleiben 101 Fälle, die ebenfalls gleich 100 % gesetzt werden.

Die absoluten Zahlen und ihre Verteilung auf die einzelnen Meßpunkte zeigt die Tabelle:

	<u>Lebend</u>	<u>tot</u>	<u>insgesamt</u>
1. Monat	101	0	101
2. Monat	98	3	101
3. Monat	97	4	101
4. Monat	92	9	101
5. Monat	91	10	101
6. Monat	87	14	101
1. Jahr	63	38	101
2. Jahr	46	55	101
3. Jahr	41	60	101
4. Jahr	34	67	101
5. Jahr	31	70	101

$^{54}\text{Ni}, ^{56}\text{Ni}$ 108 Folie

--- 5. Jahre - Überlebens - Kurve
 Wahrscheinlicher weiterer Kuren
 verlauf



Das nächste Ziel war, das Kollektiv der fraglichen Patientinnen, die sich zwischen den sicher Lebenden und den sicher Toten befanden, noch weiter zu erforschen, d.h. es galt, dieses Kollektiv nochmals in Tote und Lebende aufzuteilen. Denn die eigentliche Überlebenskurve, die direkt das Verhältnis von Lebenden zu Toten angibt, mußte ja etwa in der Mitte des Raumes verlaufen, den die fraglichen Patientinnen auf jeder Kurve einnahmen.

Dieses Ziel ließ sich dadurch erreichen, daß all die Patientinnen aus dem Kollektiv einer jeden Tumorformel entfernt wurden, die nach dem 31.12.1961 zur Behandlung gekommen waren, also noch keine vollen 5 Jahre nach der Behandlung in Beobachtung standen. Nun bestand das Krankengut also nur aus Patientinnen, die 5 und mehr Jahre nach der Behandlung überlebt hatten.

So subtrahierte man z.B. von den 173 Fällen der Formel $T_2 N_a M_0$ 22 Fälle, die im 6. Dezenium behandelt worden waren, und man arbeitete mit 151 Fällen weiter. Diese 22 Fälle ließen sich aber nicht einfach vom Gesamtkollektiv subtrahieren, sondern sie wurden natürlich auch nochmals Fall für Fall an den einzelnen Meßpunkten subtrahiert, an denen sie wieder in Erscheinung traten. Das wirkte sich graphisch nun so aus, daß sämtliche 6 Überlebenskurven bis mindestens zum 5. Jahr nach der Behandlung geschlossen verliefen, d.h. der freie Raum der fraglichen Patientinnen entfiel und entstand erst jenseits des 5. Jahres. Es resultierte nun also bis zum 5. Jahr eine Kurve, die geschlossen

verlief, die direkt das Verhältnis von Toten zu Lebenden wiedergab, eine echte Überlebenskurve. So betrug z.B. bei den 151 Fällen vom Stadium $T_2 N_a M_0$ die Überlebenszeit 59,4 % bzw. es waren 40,6 % der Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Behandlung gestorben.

Genauso verfuhr man mit den übrigen 5 Krankenkollektiven und erhielt so für jedes Kollektiv eine Überlebenskurve bis zum 5. Jahr. (Siehe Tabellen S. 50, 53, 56, 59, 62 und 65 und graphische Darstellungen S. 51, 54, 57, 60, 63 und 66).

Der nächste Schritt war, den Raum der fraglichen Patientinnen zwischen den Toten und Lebenden weiter zu beseitigen, d.h. es galt auch für die Zeit jenseits von 5 Jahren wieder zu erreichen, die fraglichen Patientinnen teils den Lebenden und teils den Toten zuzuordnen, um auch hier wieder eine echte Überlebenskurve zu erhalten. Auch diese Überlebenskurve würde wieder im großen und ganzen in der Mitte zwischen den sicher Toten und sicher Lebenden verlaufen.

Hier wurde dann das mathematische Verfahren der prospektiven Extrapolation der Lebenserwartung angewandt, dessen Prinzip es war, anhand des Verlaufes der Überlebenskurve bis zum 5. Jahr zu berechnen, wie die Überlebenskurve für die nächsten 5, 10, 15 und mehr Jahre aussehen würde. Es wurde dabei die folgende Formel angewendet:

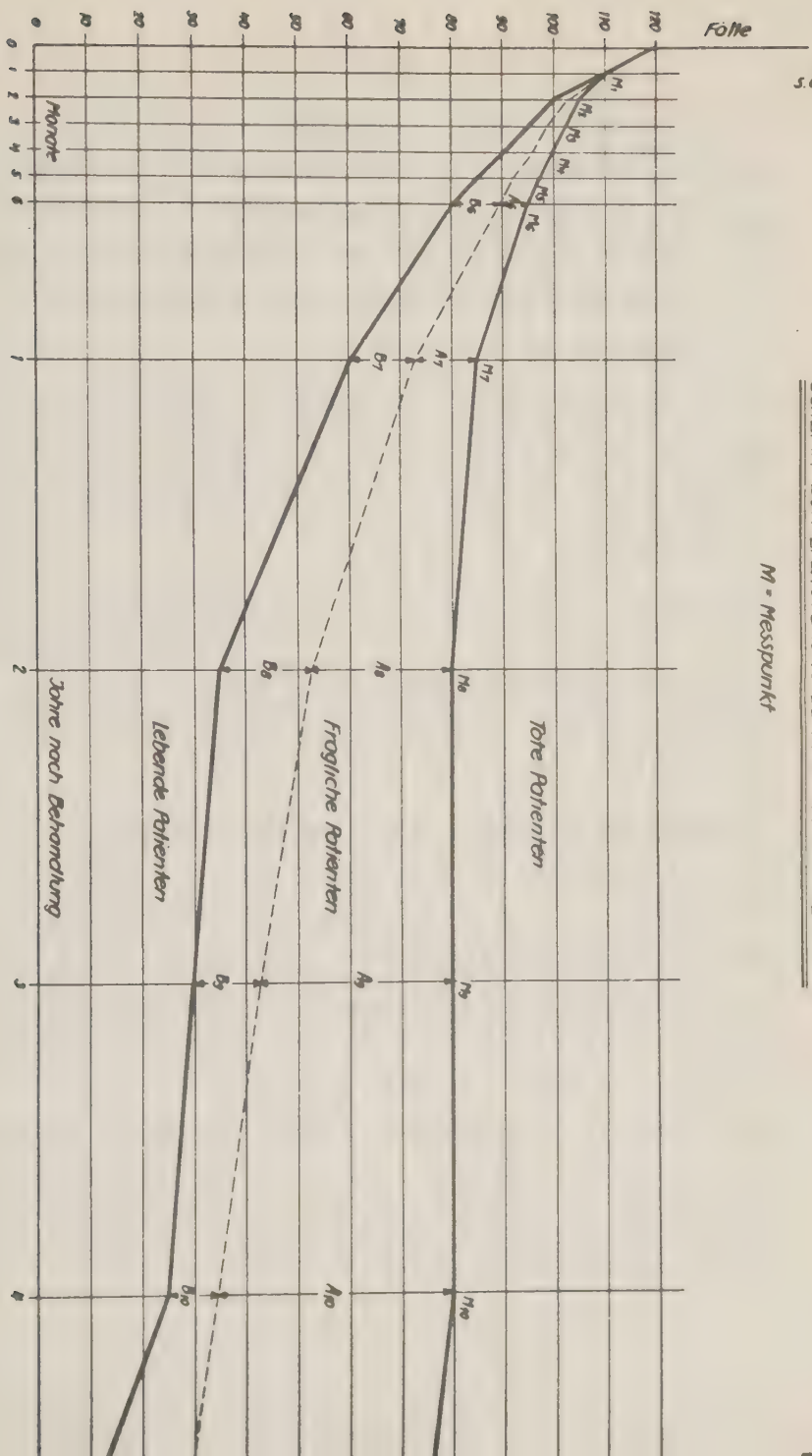
$$1 \cdot \frac{A_1}{A_1+B_1} + 2 \cdot \frac{A_2}{A_2+B_2} + 3 \cdot \frac{A_3}{A_3+B_3} + 4 \cdot \frac{A_4}{A_4+B_4} \dots + 11 \cdot \frac{A_{11}}{A_{11}+B_{11}}$$

$$1 \quad + \quad 2 \quad + \quad 3 \quad + \quad 4 \quad \dots + \quad 11$$

Diese Formel läßt sich am besten an Hand eines Schemas erläutern:

SCHEMA ZUR ERLAUTERUNG DER FORMEL VON SEITE 60

M = Messpunkt



Der Zahlenwert A bedeutet den Abstand von der Überlebenskurve (die man sich jetzt wieder zwischen den Toten und Lebenden verlaufend zu denken hat) zu dem Zahlenwert der toten Patientinnen an irgendeinem der Meßpunkte. Maximal sind 11 Meßpunkte möglich, nämlich die Kontrollstellen vom 1. Monat bis zum 5. Jahr.

Der Zahlenwert B bedeutet den Abstand von der Überlebenskurve zum Zahlenwert der lebenden Patientinnen an irgendeinem Meßpunkt. Auch hier sind natürlich maximal wieder 11 Meßpunkte möglich.

Läge z.B. der Meßpunkt 8 - das wäre der Meßpunkt nach dem 2. Jahr - innerhalb der Toten oder Lebenden und nicht im Raum der fraglichen Patientinnen, dann entfielen das Produkt $8 \cdot \frac{A_8}{A_8 + B_8}$ und ebenso die Zahl 8 im Nenner des Bruches.

Die einzelnen Quotienten an den jeweiligen Meßpunkten werden entsprechend ihrer Wertigkeit mit einer bestimmten Zahl multipliziert, z.B. ein Quotient an Meßpunkt 8 wird mit 8 multipliziert, ein Quotient an Meßpunkt 3 mit 3 usw. Die Summe dieser ganzen Produkte ist nun als Dividend anzusehen und wird durch die Summe der vorhandenen Meßpunkte dividiert. So erhält man schließlich einen Quotienten: diese Zahl ist der entscheidende Wert, mit dem der Verlauf der weiteren Überlebenskurve berechnet wird. Denn mit diesem Quotient wird nun der Zahlenwert der fraglichen Patientinnen, der inzwischen in Prozent umgerechnet wurde, am

Meßpunkt 10, 20 und jenseits von 20 Jahren multipliziert. Man erhält eine Prozentzahl, die man zu der Prozentzahl der Toten am jeweiligen Meßpunkt addiert, bzw. optisch gesehen eine Strecke, die man noch zusätzlich zu den Toten abträgt. Durch diesen so erhaltenen Punkt läuft nun die Überlebenskurve bei 10, 20 und nach 20 Jahren weiter. Damit sind die fraglichen Patientinnen mit einer Wahrscheinlichkeitsrechnung den bisher schon sicher Toten und sicher Lebenden noch zugeteilt worden, denn der Abstand vom neuerrechneten Wert bei 10, 20 und nach 20 Jahren zu den sicher Lebenden, ist die Strecke bzw. die Prozentzahl, die von der Gruppe der fraglichen Patientinnen zur Gruppe der Lebenden gekommen ist.

Damit ist die Gruppe der fraglichen Patientinnen rechnerisch beseitigt, das gesamte Krankenkollektiv einer jeden Tumormodelle besteht nun nur noch aus toten und lebenden Patientinnen, es resultiert demnach eine echte Überlebenskurve. Sie ist bis zum 5. Jahr nach der Behandlung aus Zahlenwerten des Computers berechnet, ab dem 5. Jahr beruht sie auf einer Wahrscheinlichkeitsrechnung, gewonnen aus dem Verlauf der Überlebenskurven bis zum 5. Jahr.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Zusammengefaßt hat die Untersuchung folgende Ergebnisse gebracht:

Aus den Jahren 1916 bis 31.12.1966 wurden an dem Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn 995 Fälle von Mammakarzinom ermittelt.

Es galt das Schicksal dieser Fälle möglichst vollständig aufzuklären.

Unter Anwendung von Fragebögen an die Patientinnen und unter Zuhilfenahme von Einwohnermeldeämtern und Hausärzten konnten 93,8 % der Schicksale geklärt werden. 6,2 % bzw. 62 Patientinnen mußten als verschollen angesehen werden.

Die Daten über jede Patientin wurden auf Lochkarten übertragen und elektronisch ausgewertet.

Aufgeteilt nach STEINTHAL ergab sich

STEINTHAL I	303 Fälle
" II	492 "
" III	199 "
unklares Stadium	1 Fall
Gesamt	995 Fälle

Aufgeteilt nach TNM-System entfielen 970 Fälle auf 24 mögliche TNM-Kombinationen.

Bei 25 Fällen war N oder T nicht mehr feststellbar.

Sechs TNM-Kombinationen, die 826 Fälle repräsentierten, wurden ausgewählt und weiter untersucht.

Es wurden für diese 6 TNM-Kombinationen Überlebenskurven bis zum 5. Jahr berechnet und graphisch dargestellt. Durch eine Wahrscheinlichkeitsrechnung wurde die Überlebenskurve bis jenseits von 20 Jahren berechnet.

Im folgenden wird nun meistens anstatt von Überlebenszeit von Sterblichkeit die Rede sein. Denn wenn eine Tumorformel zu irgendeinem Zeitpunkt eine Überlebenszeit von 60 % hat, dann hat sie natürlich gleichzeitig eine Sterblichkeit von 40 %.

Es soll nun über die Sterblichkeit der Patientinnen mit den 6 Tumorformeln $T_1 N_b M_0$; $T_1 N_a M_0$; $T_2 N_b M_0$; $T_2 N_a M_0$; $T_3 N_b M_0$; $T_3 N_a M_0$ berichtet werden, die insgesamt 826 Fälle oder 85,1 % des Krankengutes ausmachen, das nach Abzug der 25 nicht sicher festzustellenden Tumorformeln noch 970 Fälle beträgt.

Daß diese 6 Formeln praktisch den wesentlichen Teil des Krankengutes repräsentieren, geht daraus hervor, daß die übrigen 14 Tumorformeln nur 14,9 % des Krankengutes ausmachen.

Um der Übersichtlichkeit willen seien die Ergebnisse in Form der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Sterblichkeit von 826 Mammakarzinomfällen
der verschiedenen Tumorformeln aus den Jahren 1916 - 1966
nach der Behandlung an der
Chirurgischen Universitätsklinik Bonn

Tumor- formel	Fälle	S t e r b l i c h k e i t i n %			
		5 Jahre	10 Jahre	20 Jahre	jenseits v. 20 Jahren
T ₁ N _a M ₀	162	31,2	39,4	43,0	44,7
T ₁ N _b M ₀	30	50,0	71,0	74,2	80,8
T ₂ N _a M ₀	173	40,6	67,9	76,0	78,8
T ₂ N _b M ₀	300	54,0	66,1	71,7	73,8
T ₃ N _a M ₀	53	57,0	80,4	83,1	83,1
T ₃ N _b M ₀	108	69,3	78,7	82,3	83,7
=====					
Gesamt- zahl der Fälle	826	50,3	67,2	71,7	74,1

Diese Ergebnisse werden nochmals in einem Diagramm
graphisch dargestellt. (Siehe graphische Darstellung
S.80).

Analyse der eigenen Ergebnisse

Betrachtet man die Ergebnisse, so fällt auf, daß mit zunehmenden Jahren nach der Behandlung auch die Sterblichkeit zunimmt und mit zunehmender Tumorformel verschlechtert sich im großen und ganzen auch die Prognose. Das sind zwei Feststellungen, die man erwartet hatte. Aber schon bei letzterem zeigen die Prozentzahlen z.T. etwas anderes. Denn die Tumorformel $T_2 N_a M_0$ hat nach 5 Jahren mit 40,6 % Sterblichkeit eine erheblich bessere Prognose als die Formel $T_1 N_b M_0$ mit 50,0 %.

Dieser Unterschied zeigt sich auch noch nach 10 Jahren mit den Werten 67,9 % und 71,0 %, wenngleich auch nicht mehr so offensichtlich. Daraus läßt sich deutlich folgendes ersehen:

Für die Prognose des Mammakarzinoms ist offenbar der fortgeschrittene Befall der Lymphknoten bedeutungsvoller als der fortgeschrittene Befund des Primärtumors.

Diese Feststellung gilt nicht für die Formel $T_3 N_a M_0$. Sie hat nicht - wie man nach vorherigem erwarten würde - eine bessere Prognose als die Formel $T_2 N_b M_0$ sondern ihre Prognose ist um 3 % schlechter. Daraus darf man entnehmen, daß ein sehr fortgeschrittener Primärtumor ohne Lymphknotenbefall eine schlechtere Prognose hat, als ein weniger fortgeschrittener Primärtumor mit Lymphknotenbefall.

Diese Feststellung läßt sich durch die Ergebnisse nach

10 und 20 Jahren untermauern. Nach 10 Jahren hat nämlich die Tumorformel $T_3 N_a M_0$ eine Sterblichkeit von 80,4 %, während die Formel $T_2 N_b M_0$ nur eine von 66,1 % hat. Nach 20 Jahren betragen diese Werte noch 83,1 % bzw. 71,7 %. Und auch jenseits von 20 Jahren hat die Formel $T_3 N_a M_0$ noch die Prognose um rund 10 % schlechter als die Formel $T_2 N_b M_0$.

Diese Tatsache ist wohl damit zu erklären, daß man als Therapeut etwa im Stadium $T_3 N_a M_0$ eine entsprechende Metastasierung in die Lymphknoten quasi als bereits gegeben ansieht (obgleich sie offenbar noch nicht erfolgt war) und darum ein solches Stadium vielleicht weniger radikal oder gar nicht mehr angeht. Dagegen sieht man offenbar einen Tumor der Formel $T_2 N_b M_0$ noch als günstiger an, hofft vielleicht, daß noch keine Metastasierung in die Lymphknoten erfolgt ist (was aber doch schon der Fall war) und geht dieses Stadium offenbar energischer und radikaler an.

So hat dann das Stadium $T_2 N_b M_0$ - eigentlich wider Erwarten - eine bessere Prognose als das Stadium $T_3 N_a M_0$. Es ließ sich im Vorangehenden zeigen, daß für die Prognose des Mammakarzinoms der Lymphknotenbefall bedeutungsvoller ist, als der Zustand des Primärtumors.

So sei noch einmal die Feststellung gemacht, daß man nicht zu früh einen vermeintlich fortgeschrittenen Mammakarzinombefund aufgeben sollte, verbunden mit der Erfahrung von

K.H.BAUER (1963), der davor warnt, von der Größe des Primärtumors Rückschlüsse auf die Metastasierung zu ziehen, ja der sogar sagt, daß große Primärtumoren oft weniger stark metastasieren als kleine.

Ähnlicher Ansicht sind J.TURAI, L.GEORGESCU, Gh.LAZER (1960), wenn sie sagen, daß der Primärtumor langsamer wachsen kann als die Lymphknotenmetastasen.

Überblickt man die Zahl weiter, so kommt man zu der Ansicht, daß es allzu optimistisch ist, von einer Fünfjahresheilung zu sprechen. Man spräche besser von einer Überlebenszeit nach 5 Jahren und würde diese Überlebenszeit noch besser erst nach 10 Jahren statistisch beurteilen. Es ist zwar richtig, nach 5 Jahren haben sich durchschnittlich rund 50 % der Schicksale entschieden. Es besteht allerdings die Meinung, daß das für statistische Bewertungen nicht ausreicht, wenn man sieht, daß nach 10 Jahren gut 2/3 der Schicksale schon entschieden sind. Noch länger als 10 Jahre mit der Beurteilung zu warten, ist allerdings auch sinnlos, denn vom 10. bis zum 20. Jahr entscheiden sich nur 4,5 % der Schicksale und jenseits von 20 Jahren nur noch knapp 3 %.

Hier ist zu sehen, wie vorsichtig man gerade beim Mammakarzinom mit der Anwendung des sogenannten ANSCHÜTZ'schen Kriteriums sein muß.

Wenn ANSCHÜTZ (1936) sagt, daß ein Krebskranker, der seine Diagnose um 5 Jahre überlebt, dieselbe allgemeine Lebenserwartung hat, wie ein gleichaltriger anderer Mensch, der nie

an einem Krebs gelitten hat, so scheint es offensichtlich mehr für schneller wachsende Karzinome zu gelten. Denn beim Mammakarzinom sind Spätmetastasen durchaus noch 10 Jahre und mehr nach der Tumordiagnose zu beobachten. Offenbar ist doch das Tumorstadium in seiner Geschwindigkeit abhängig von der primären Organmanifestation des Tumors.

Hier kann gezeigt werden, daß beim Mammakarzinom nach 5 Jahren erst etwa 50 % der Schicksale abschließend beurteilt werden können.

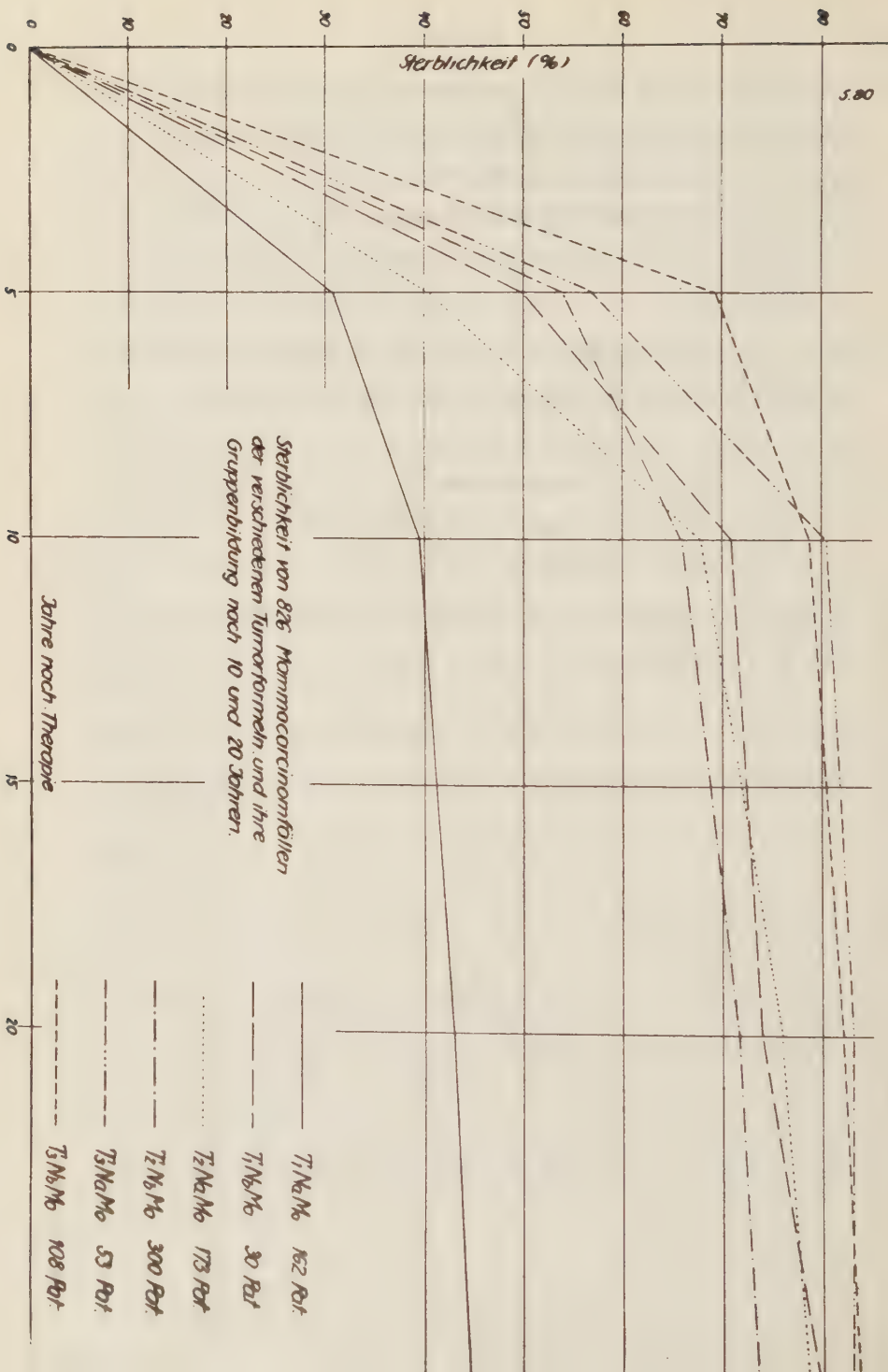
Das bedeutet, um etwas über die Prognose des Einzelfalles sagen zu können, daß 5 Jahre Beobachtung nicht ausreichen. Erst 10 Jahre nach der Behandlung läßt sich einigermaßen guten Gewissens sagen, daß mit Heilung zu rechnen ist. Es ist allerdings eine andere Frage, ob man in praxi davon Gebrauch machen sollte, wenn man bedenkt, wie sehr sich der Begriff der Fünfjahresheilung eingebürgert hat, und wie sehr sich die Patientinnen an diese 5 Jahre klammern. Hier einer Patientin zu sagen, daß sie - um sicher zu gehen- 10 Jahre abwarten sollte, erscheint nicht human.

Bei der Analyse der Ergebnisse läßt sich eine weitere interessante Feststellung treffen. Es bilden sich ganz eindeutig aus den einzelnen Tumorformeln Gruppen heraus, die sehr ähnliche Prognosen haben. Das gilt für die Zeitpunkte 10 und 20 Jahre. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß die Tumorformel $T_1 N_a M_0$ mit ihrer Sterblichkeit von 39,4 % nach 10 Jahren eine Gruppe für sich bildet. Denn zur nächsten

Gruppe, die aus den Formeln $T_1 N_b M_o$, $T_2 N_a M_o$ und $T_2 N_b M_o$ mit den Sterblichkeiten 71 %, 67,9 % und 66,1 % besteht, liegt eine deutliche Differenz von fast 27 %. Die dritte Gruppe wird gebildet von den Formeln $T_3 N_a M_o$ mit 80,4 % Sterblichkeit nach 10 Jahren und $T_3 N_b M_o$ mit 78,7 % Sterblichkeit.

Diese eindeutige Gruppierung der Tumormformeln stellt sich nach 20 Jahren ebenfalls dar. Denn die erste Gruppe $T_1 N_a M_o$ mit einer Sterblichkeit von 43,0 % setzt sich zur nächsten Gruppe mit den Formeln $T_1 N_b M_o$, $T_2 N_a M_o$ und $T_2 N_b M_o$ und den Sterblichkeiten 74,2 %, 76,0 % und 71,7 % wiederum deutlich ab.

Die dritte Gruppe besteht wieder aus den Formeln $T_3 N_a M_o$ mit 83,1 % Sterblichkeit und $T_3 N_b M_o$ mit 82,3 %.



So lassen sich aus den Tumorformeln drei Gruppen bilden, die eine unterschiedliche Prognose haben, bei denen aber die Prognose innerhalb einer Gruppe sehr ähnlich ist. Das gilt für die Jahre 10 und 20 nach der Behandlung.

Sterblichkeit in %			
Gruppen	Tumorformel	10 Jahre	20 Jahre
1	$T_1 N_a M_o$	39,4	43,0
	$T_1 N_b M_o$	71,0	74,2
2	$T_2 N_a M_o$	67,9	76,0
	$T_2 N_b M_o$	66,1	71,7
3	$T_3 N_a M_o$	80,4	83,1
	$T_3 N_b M_o$	78,7	82,3

Warum bilden sich diese drei Gruppen nicht auch schon nach 5 Jahren heraus ? Offenbar hängt es damit zusammen, daß das Mammarkarzinom allgemein nicht so maligne ist, wie z.B. das Magenkarzinom, dessen lymphogene Metastasierungsmöglichkeiten ja auch wesentlich größer sind.

So hat sich offenbar nach 5 Jahren beim Mammarkarzinom noch nicht immer entschieden, ob der weitere Verlauf eindeutig maligne oder noch relativ "benigne" sein wird, es hat sich gewissermaßen noch nicht genügend differenziert.

Das zeigen ja auch die Prozentzahlen der Sterblichkeit nach 5 Jahren, die im Verhältnis zu denen bei 10 Jahren noch relativ eng zusammenliegen und bei denen sich noch keine deutliche Gruppierung darstellt.

Wenn es eben hieß, daß das Mammakarzinom allgemein nicht so maligne ist, dann kann sich das natürlich nur auf die Fünfjahres-Überlebenszeit beziehen. Quoad vitam ist es selbstverständlich ebenso maligne wie der Magenkrebs oder andere Krebslokalisationen.

Das läßt sich auch an den Sterblichkeitsziffern jenseits von 20 Jahren gut zeigen. Hier hat sich die Gruppierung ganz verloren, ob leichter oder schwerer Karzinombefund, sie alle haben eine fast egal schlechte Prognose. Die einzige Ausnahme bildet lediglich die Tumorformel $T_1 N_a M_0$, die sich zu jedem Zeitpunkt recht "günstig" von den übrigen Tumorformeln absetzt und auch nach 20 Jahren und mehr erst eine Sterblichkeit von 44,7 % hat. So scheint es berechtigt, daß man folglich nur diesem leichtesten Karzinombefund quoad vitam eine "gute" Prognose zubilligen darf, während man die Prognosen aller übrigen Tumorformeln quoad vitam sicherlich als schlecht bezeichnen muß.

Beantwortung der eigenen Fragestellung

Zu Frage 1.) (vgl. S. 30) muß man sich überlegen, ob die drei Gruppen von TNM-Formeln, die jeweils eine prognostische Gruppe bilden, mit den drei Stadien von STEINTHAL vergleichbar sind.

Das dürfte beim Vergleich von Gruppe 1 - bestehend aus der Tumorformel $T_1 N_a M_0$ - mit STEINTHAL I der Fall sein; beide beschreiben den geringstmöglichen Tumorbefund.

Die Gruppe 2 - bestehend aus den Formeln $T_1 N_b M_0$, $T_2 N_a M_0$ und $T_2 N_b M_0$ - enthält ebenso weiter fortgeschrittene Befunde bezüglich Lokalbefund oder Lymphknotenbefall, wie das im STEINTHAL-Stadium II der Fall ist.

Die Gruppe 3 - bestehend aus den Formeln $T_3 N_a M_0$ und $T_3 N_b M_0$ - ist mit STEINTHAL III nicht mehr vergleichbar, da Gruppe 3 noch keine Fernmetastasen enthält, was aber bei STEINTHAL III schon sicher häufig der Fall ist.

Insofern sind die Gruppen 1 und 2 dieser Arbeit mit den STEINTHAL-Stadien I und II vergleichbar; die Gruppe 3 ist mit STEINTHAL III nicht vergleichbar.

Es kann also gesagt werden, daß die STEINTHAL-Stadien eine prognostische Verbindlichkeit ebenso besitzen, wie die TNM-Gruppierungen. Die Prognose als solche liegt nur bei STEINTHAL II und III insgesamt schlechter, da mit zunehmenden STEINTHAL-Stadien mehr Fälle mit Fernmetastasen erfaßt werden.

Zu Frage 2.) (vgl. S. 30) wird der erste Vorteil sichtbar durch die Tatsache, daß am eigenen Krankengut nach Anwendung des TNM-Systems die Fälle ohne Fernmetastasen von den Fällen mit Fernmetastasen deutlich getrennt wurden. Daß das angängig ist, zeigt der Umstand, daß alle Fälle mit Fernmetastasen eine schlechte Prognose haben und durchschnittlich innerhalb von 3 Jahren nach der Behandlung verstorben sind. Somit kann dann - und das ist der 2. Vorteil des TNM-Systems gegenüber dem STEINTHAL-System - für die Fälle ohne Fernmetastasen die Prognose verbindlicher gestellt werden, da eben keine Fernmetastasenfälle mehr die Prognose insgesamt verschlechtern, wie das z.B. bei STEINTHAL III der Fall ist.

Zu Frage 3.) (vgl. S.31) sind die Prinzipien folgende:

Trennung der Fälle mit Fernmetastasen von denen ohne Fernmetastasen. Alle Fälle mit Fernmetastasen bilden eine - wenn man so will - 4. Gruppe mit einer Dreijahressterblichkeit von quasi 100 %, egal, ob der Lokalbefund noch im Zustand T_1 oder T_3 war und egal, welches N die Lymphknoten zeigen. Die weitere Gruppierung der TNM-Formeln zum Zwecke einer optimalen Prognose zeigt die Tabelle auf S. 81 an; ob durch unterschiedliche Behandlungsmethoden eine der Tumorformeln in eine prognostisch andere Gruppe gelangt, kann bezweifelt werden. Es besteht doch wohl allgemein die Ansicht, daß die Prognose in erster Linie vom jeweiligen Stadium abhängig ist. Denn Unterschiede in der Prognose durch verschiedene Behandlungsmethoden sind meist geringfügig und statistisch schwer

zu sichern.

Es ist sicherlich nicht möglich, einen Tumorbefund der Gruppe 3 so geschickt und gut zu behandeln, daß er danach prognostisch in die Gruppe 1 gehören würde. Der umgekehrte Fall ist aber leider möglich.

Das heißt, so ausgedehnt und vorzüglich die Therapie auch sein mag, es wird ihr im allgemeinen kaum gelingen, einen Tumorbefund in eine prognostisch bessere Gruppe zu bringen, als die Gruppe bei der Erstuntersuchung war.

Die Therapie scheint nur geeignet zu sein, die prognostische Gruppe zu "halten"; eine schlechte Therapie läßt sicherlich den Tumorbefund in die prognostisch schlechtere Gruppe absinken.

Die Frage 4.) (vgl.S. 31) kann mit "Ja" beantwortet werden. (Siehe z.T. auch Antwort auf Frage 2).

Die Gruppeneinteilung der TNM-Stadien beim Mammakarzinom bietet hauptsächlich zwei Vorteile. Fälle mit Fernmetastasen sind von Fällen ohne Fernmetastasen getrennt. Das ist notwendig, denn Fälle mit Fernmetastasen machen die Prognose einer bestimmten Gruppe schlechter, als sie tatsächlich ist. Fernmetastasenfälle sollten eine eigene 4. Gruppe bilden. Die Prognose als solche in den einzelnen Gruppen ist effektiv besser als bei STEINTHAL, da eben die Fernmetastasenfälle fehlen. Aus diesem Grunde besitzt auch eine Prognose, gestellt nach den TNM-Gruppen, eine größere Verbindlichkeit, da bekannt ist, ob der betreffende Fall Fernmetastasen besitzt. Bei der STEINTHAL-Einteilung ist über Fernmetastasen nichts bekannt.

Konfrontation mit der Literatur

Man erinnere sich nochmals an die 6 Tumorformeln und an die 3 prognostisch ähnlichen Gruppen, die sich daraus bildeten. Wenn man diese Ergebnisse mit BOECKL (1962/63) vergleicht, so macht man eine verblüffende Feststellung.

BOECKL berichtet von 410 Patienten mit Magenkarzinom, die radikal operiert wurden. Diese Magenkarzinome waren ebenfalls nach dem TNM-System eingeteilt worden. Nach Auswertung der gesamten Fälle bildeten sich auch bei BOECKL aus den Tumorformeln 3 prognostisch ähnliche Gruppen heraus, die wie folgt aussahen:

Stadium	Tumorformel	Fälle	Sterblichkeit in % nach 3 Jahren
I	T_1N_a	30	37
II	$T_1N_b, T_2N_{a,b}$	235	60
III	$T_1N_c, T_2N_c, T_3N_{a,b,c}$	145	77

Ein Unterschied zwischen den Angaben von BOECKL und denen dieser Arbeit liegt darin, daß BOECKL noch Tumorformeln mit dem Glied N_c anführt. Es gab auch hier solche Tumorformeln im Gesamtkollektiv, doch sie wurden ja von Anfang an außer acht gelassen, da sie z.T. nur 8 oder 10 Fälle des Gesamtkollektivs von fast 1 000 Fällen ausmachten. Es erschien sinnlos, etwa 0,8 % des gesamten Krankengutes statistisch zu beurteilen.

Ein zweiter Unterschied liegt darin, daß BOECKL seine Fälle schon nach 3 Jahren beurteilt. Das wundert nicht, wenn man bedenkt, daß die Progredienz des Magenkarzinoms eben viel rasanter ist als die des Mammakarzinoms. BOECKL hat innerhalb seiner drei Stadien nach 3 Jahren in etwa die gleiche Sterblichkeit wie sie beim Mammakarzinom innerhalb der drei Gruppen nach etwa 5 Jahren besteht.

Ansonsten stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von BOECKL in verblüffender Weise überein. Das ist um so erstaunlicher, wenn man bedenkt, daß BOECKL eben einige Jahre vorher bei der Anwendung des TNM-Systems mit weniger als der Hälfte der Fallzahl dieser Arbeit und bei einer völlig anderen Tumorlokalisation zu den gleichen Zusammenstellungen der Tumorformeln und somit zur gleichen prognostischen Gruppenbildung kommt. Es scheint, daß das ein guter Beweis für die Allgemeingültigkeit und die allgemeine Anwendbarkeit des TNM-Systems ist.

Es ist andererseits interessant, daß sich die prognostisch ähnlichen Gruppen, die sich bei dieser Arbeit herausbilden, nicht ganz mit den Gruppen decken, die nach dem Vorschlag der UICC für das Mammakarzinom geschaffen worden sind. (Siehe S. 30).

Bei dieser Arbeit nämlich kann deutlich gezeigt werden, daß die Formel $T_2 N_a M_o$ eindeutig zur Gruppe 2 gehört, was auch BOECKL bei seinen Untersuchungen feststellt.

Überblickt man die 6 Tumorformeln nochmals, so fällt auf,

daß keine der 6 Formeln Fernmetastasen enthält. Das ist eine erfreuliche Tatsache, wenn man bedenkt, daß nach K.H.BAUER (1963) damit zu rechnen ist, daß 20 % eines ländlichen Krankengutes inoperabele Fälle sind. Die Anzahl der Fälle mit Fernmetastasen beträgt 99 bzw. etwa 10 % des gesamten Krankengutes, wobei allein 24 inoperabele Fälle auf das Stadium $T_3 N_b M_+$ entfallen. Aber selbst diese 24 Fälle erschienen uns zu wenig, um damit statistisch weiter zu arbeiten. Das hat auf die Prozentzahlen der Sterblichkeit keinerlei Einfluß und sie liegen deswegen nicht günstiger. Denn sämtliche denkbaren Tumorformeln, die M_+ enthalten, würden ohnehin für sich nach FISCHER (1960) eine einheitliche 4. Gruppe mit derart schlechter Prognose bilden, daß es sinnlos wäre, diese Prognose nochmals zu differenzieren. Diese Patientinnen sind praktisch alle innerhalb der ersten 3 Jahre gestorben.

Daß in den ersten 3 Jahren nach der Behandlung ein beträchtlicher Teil Patientinnen stirbt, zeigt sich auch bei der vermutlich ältesten Statistik, die uns über das Mammakarzinom zur Verfügung steht. STEINTHAL berichtet 1905 über 145 Mammakarzinome, die aus den Jahren 1892 bis 1904 datieren. 94 dieser Patientinnen waren zwischen 40 und 60 Jahre alt. Nur 99 der 145 Patientinnen haben länger als 3 Jahre gelebt, d.h. in den ersten 3 Jahren sind 46 Patientinnen gestorben, also etwa ein Drittel seines Krankengutes. STEINTHAL (1905) berichtet nach 3 Jahren über sein Krankengut und stellt fest, daß von den 99 lebenden Patien-

tinnen 63 ein Rezidiv bekommen haben, 2 bei einer erneuten Operation gestorben sind, eine interkurrent gestorben ist und 33 rezidivfrei sind. Folglich spricht er von einer Dreijahresheilung von $33 \frac{1}{3} \%$.

Er stellt die 99 Fälle in drei Gruppen zusammen und erhält in der 1. Gruppe nach 3 Jahren 27,3 % Rezidive, in der 2. Gruppe 76,0 % Rezidive und in der 3. Gruppe 100 % Rezidive. Es ist interessant, daß STEINTHAL schon damals drei prognostische Gruppen bildete, die sich deutlich gegeneinander absetzten. Leider sind seine Ergebnisse nicht mit denen dieser Arbeit vergleichbar, da er nach Rezidiven einteilt und hier nach Toten eingeteilt wurde. Aber die heutigen Ergebnisse liegen - bezogen auf Tote - nach 5 Jahren prezentual noch besser als STEINTHAL mit seinen Rezidiven nach 3 Jahren. Man mag daraus ersehen, wie sehr sich in rund 40 Jahren die Prognose des Mammakarzinoms durch bessere Diagnostik, umfangreichere Therapiemöglichkeiten und verstärkte Aufklärung der potentiellen Patientinnen verbessert hat.

Über ein noch größeres Krankengut als diese Arbeit verfügt die Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg. K.H. BAUER (1963) berichtet über 1 200 Mammakarzinomfälle aus den Jahren 1943 bis 1959. Er hat sie nach STEINTHAL eingeteilt und nach 5 Jahren seine Heilungsziffern berechnet. Die Sterblichkeit in den drei Stadien sieht nach 5 Jahren folgendermaßen aus:

STEINTHAL	I	13,2 % Sterblichkeit bzw. 86,8 % Heilung
STEINTHAL	II	62,9 % " " 37,1 % "
STEINTHAL	III	98,0 % " " 2,0 % "

Dazu ist folgendes zu sagen: man sieht zunächst, wie glücklich es ist, von Fünfjahresheilung zu sprechen, wenn man bedenkt, wieviele Patientinnen aus dem Stadium I mit 86,8 % "Heilung" in den nächsten 5 Jahren sterben werden. Nach Untersuchungen dieser Arbeit sterben in den ersten 5 Jahren rund 50 % aller Fälle. Das ist eine Durchschnittszahl, gewonnen aus den Prozentzahlen der Sterblichkeit der 6 Tumorformeln nach 5 Jahren. In den Jahren 5 bis 10 sterben nach den Untersuchungen dann weitere 17 %. Diese 17 % gelten bei K.H.BAUER nach 5 Jahren als "geheilt", vorausgesetzt, daß man die drei Gruppen dieser Arbeit in ihren Prognosen den Prognosen der drei STEINTHAL-Stadien gegenüberstellen kann.

Es sieht dann folgendermaßen aus:

Fünfjahressterblichkeit

Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg			Chirurgische Universitätsklinik Bonn	
1 200 Fälle (1943-1959)			826 Fälle (1916-1966)	
STEINTHAL	I	13,2 %	Gruppe 1	31,2 %
STEINTHAL	II	62,9 %	Gruppe 2	48,0 %
STEINTHAL	III	98,0 %	Gruppe 3	63,1 %

Daß bei K.H.BAUER die Sterblichkeit im Stadium II und III erheblich schlechter ist als die dieser Arbeit, liegt natürlich daran, daß er im Stadium STEINTHAL III und teils vielleicht auch schon im Stadium II die Fälle der Patientinnen mit Fernmetastasen erfaßte. Es scheint sich aber durch die TNM-Einteilung mehr die Ansicht durchzusetzen, daß alle Stadien, die Fernmetastasen enthalten, in einer 4. Gruppe erfaßt werden sollten, deren Prognose a priori so schlecht ist, daß es sinnlos ist, sie in einer Statistik über Fünfjahressterblichkeit erscheinen zu lassen.

Interessant ist, daß die Sterblichkeit bei K.H.BAUER im Stadium I mit 13,2 % erheblich besser ist, als die dieser Untersuchung mit 31,2 % in Gruppe 1. Das, obwohl STEINTHAL I in seiner Definition ebenso den geringstmöglichen Tumorbefund erfaßt, ja sogar Gefahr läuft, noch Befunde zu erfassen, die schon STEINTHAL II sind, wie hier die Formel $T_1 N_a M_0$ den geringsten Befund darstellt, der für sich allein die Gruppe 1 bildet. Diese Tatsache dürfte wohl damit zu erklären sein, daß die Fälle von K.H.BAUER zum größten Teil aus jüngster Zeit stammen, in der ein Tumorbefund etwa 1955 dank verfeinerter und verbesserter Therapie im weitesten Sinne einfach eine bessere Prognose hat, als der gleiche Tumorbefund das 1925 hatte. Es sei in diesem Zusammenhang z.B. nur der Vorteil der Probeexstirpation gegenüber der Probeexzision erwähnt, die Möglichkeit der Elektrochirurgie zum Schutze von Implantationsmetastasen oder aber die Tatsache der Nachbestrahlung,

durch die ANSCHÜTZ (1926) bessere Heilziffern erreichen konnte.

Darüber hinaus sind die Sterblichkeitsziffern von K.H.BAUER im Stadium STEINTHAL I derart günstig, daß man sich beinahe fragen muß, ob all die Mammakarzinome, die hier klinisch eingeteilt wurden, auch histologisch Karzinome waren. Die Meinung K.H.BAUER's aber wird geteilt, daß eine Einteilung des Krankengutes in drei Gruppen unterschiedlicher Prognose - wie sie sich durch die STEINTHAL-Einteilung ergibt - ausreicht.

Anderer Ansicht sind da H.R.SCHINZ und Ch.BOTSZTEJN (1947). Sie berichten über ein Krankengut von 702 Mammakarzinomen aus den Jahren 1919 bis 1945 der Radiotherapeutischen Klinik Zürich. Sie haben ihre Fälle nach dem modifizierten TNM-System von SCHINZ klassifiziert und das Krankengut in 8 Gruppen eingeteilt. Nach 3 Jahren haben sie die Prozentzahlen der Überlebenden ermittelt. Sie können zeigen, daß zwischen den einzelnen Gruppen Abstände von 5 bis 10 % hinsichtlich der Prognose liegen.

Das ist zunächst verblüffend und läßt die Einteilung eines Krankengutes in 8 solch klare Krankengruppen vorteilhaft erscheinen. Doch wohlgedacht, diese 8 Gruppen sind nach 3 Jahren aufgestellt worden. Es konnte hingegen hier gezeigt werden, daß es noch nicht vorteilhaft ist, schon 3 Jahre nach der Behandlung eine Prognose zu erheben. Die Patientinnen mit Fernmetastasen sind ohnehin zu diesem Zeit-

punkt bereits fast alle tot, das übrige Krankengut liegt noch prognostisch zu eng zusammen, die Fälle haben sich noch nicht genügend differenziert hinsichtlich eines zukünftigen endgültigen Verlaufes; denn es wird hier gezeigt, daß sich nach 5 Jahren erst 50 % des Krankengutes prognostisch entschieden hat. So darf man annehmen, daß sich nach 3 Jahren vielleicht erst 35 bis 40 % des Krankengutes entschieden hat. Überdies scheint es wohl einleuchtend zu sein, daß eine Überlebensdauer von z.B. 82,1 % der Gruppe 2 nach 3 Jahren für den Einzelfall genauso deprimierend ist, wie eine Überlebensdauer von 87,8 % der Gruppe 1. Daß man also 8 Gruppen aufstellt mit vielleicht 7 % verbesserter Prognose von Gruppe zu Gruppe scheint mehr von akademischem Interesse zu sein.

Verfolgt man nämlich die Zahlen von SCHINZ und BOTSZTEJN weiter, so sieht man, daß sich nach 5 Jahren diese 8 Gruppen nicht mehr halten lassen, einige Prognosen liegen so dicht beieinander, daß sich daraus beim besten Willen keine zwei unterschiedlichen Gruppen mehr bilden lassen. Nach 5 Jahren lassen sich nämlich nur noch 5 sinnvolle Gruppen bilden, die sich deutlich gegeneinander abheben. Das gleiche gilt für 10 Jahre, und nach 20 Jahren läßt sich gar keine Gruppe mehr bilden; bis auf Gruppe 4 mit 16,6 % Überlebenszeit haben nämlich alle übrigen Gruppen die Überlebenszeit 0 %.

Also, bei SCHINZ und BOTSZTEJN lassen sich nach 3 Jahren acht prognostisch unterschiedliche Gruppen bilden. Eine Beurteilung nach 3 Jahren erscheint uns aber verfrüht. Nach

5 und 10 Jahren stellen sich noch 5 Gruppen dar, nach 20 Jahren ist eine Gruppierung unmöglich.

Nun haben SCHINZ und BOTSZTEJN einen weiteren interessanten Schritt getan und das gleiche Krankengut nochmals nach dem STEINTHAL-System eingeteilt. Sie erhalten also 3 prognostisch verschiedene Gruppen. Zusätzlich haben sie alle Fälle mit Fernmetastasen in einer 4. Gruppe erfaßt. Diese Gruppenbildung ist vom 3. Jahr ab exakt durchführbar bis zum 10. Jahr mit deutlichen Unterschieden von Gruppe zu Gruppe nämlich folgendermaßen:

Überlebensdauer von 702 Mammakarzinom-Fällen
(aus den Jahren 1919 - 1945)
in %

	nach:			
	3 Jahren	5 Jahren	10 Jahren	20 Jahren
STEINTHAL I	87,8	75,6	80,0	0,0
STEINTHAL II	64,5	48,7	29,2	12,5
STEINTHAL III	25,7	11,4	4,9	0,0
Fernmetastasen	0,0	0,0	0,0	0,0

Es erscheinen diese 4 Gruppen sinnvoller als die vorigen 8 Gruppen. Die 4 Gruppen setzen sich zu jeder Zeit klar voneinander ab, nach 20 Jahren verschwinden natürlich die

Unterschiede, das ist klar. Und ob eine Frau 64,5 % oder 87,8 % Überlebenschancen hat, das ist sicherlich von Bedeutung für dieses betreffende Schicksal.

So läßt sich auch bei dieser Arbeit zeigen, daß eine Gruppierung von Mammakarzinomfällen in 4 Gruppen mit deutlich unterschiedlicher Prognose vollkommen ausreichend ist. Man mag natürlich nun fragen, warum dann eine solch umfangreiche Aufteilung des Krankengutes nach dem TNM-System überhaupt durchgeführt wird, wenn schließlich doch nur 3 oder 4 Gruppen übrigbleiben. Damit wäre man dann ja im Endeffekt doch wieder bei der Gruppierung von STEINTHAL mit seinen drei Prognosegruppen.

Dazu ist nun folgendes zu sagen: zunächst ist ja eine Raffung der verschiedenen TNM-Formeln zu einigen ähnlichen Gruppen gar nicht nötig oder verlangt. Man kann ja das ganz unterlassen und sich nur um die Prognose der einzelnen Formeln kümmern. Aber wenn sich eine Zusammenstellung der Formeln wie bei dieser Untersuchung geradezu anbietet, dann sollte man sie getrost durchführen. Sie kann ja nur zur Übersichtlichkeit beitragen und Zweifel der Prognosestellung beseitigen.

Aber worin unterscheidet man sich dann eigentlich noch vom STEINTHAL-Schema und warum dann das ganze TNM-System ?

Es zeigt sich, daß zunächst die Prognosen in Gruppe 2 und 3 gegenüber den Prognosen von STEINTHAL II und III besser sind. Besser, weil bei dieser Untersuchung kein einziger

Fall von Fernmetastasen vorhanden ist. STEINTHAL hat aber in seinem Stadium II und sicher im Stadium III etliche Fälle mit Fernmetastasen, die er natürlich notgedrungen und ungewollt hier aufnehmen muß, die ihm aber die Prognose von Stadium II und III erheblich schlechter machen als sie tatsächlich ist.

Diese Tatsache erscheint als ein großer Mangel der STEINTHAL-Einteilung. Denn es ist wohl nötig und gerechtfertigt, für sämtliche Fälle mit Fernmetastasen eine Gruppe 4 anzulegen, denn es konnte gezeigt werden, daß alle Befunde mit Fernmetastasen eine äußerst schlechte Prognose haben und praktisch nicht das 3. Jahr erreichen. Somit sind sie nur geeignet, Statistiken nach 5 oder 10 Jahren ungünstiger erscheinen zu lassen, als sie es tatsächlich sind.

Das ist der erste Vorteil des TNM-Systems gegenüber STEINTHAL: die Befunde ohne Fernmetastasen sind von denen mit Metastasen deutlich getrennt.

Der zweite Vorteil vom TNM-System ist folgender: die Prognose ist sicherer zu stellen, weil die Erhebung des jeweiligen Befundes objektiver erfolgen kann. Man untersucht zunächst nur den Primärtumor und gibt ihm - ganz unabhängig von den Lymphknoten - den Befund T_1 bis T_4 . Dann untersucht man die Lymphknoten und bezeichnet sie mit N_a bis N_c , schließlich klärt man noch die Frage der Fernmetastasen. Sodann stellt man aus diesen drei gewonnenen Gliedern unvoreingenommen die Formel zusammen, man

läßt sich praktisch überraschen, was für eine Formel sich ergeben wird. Dann braucht man nur noch die Prognose dieser Formel zu ermitteln, bzw. man sieht nach, in welche prognostische Gruppe diese Formel gehört.

Anders bei STEINTHAL. Hier muß ein gegenseitiges Abwägen vom Befund des Primärtumors mit dem Befund der Lymphknoten stattfinden, damit man sich für eines der drei Stadien entscheiden kann.

Dabei entsteht dann oft die Schwierigkeit, ob man dem Primärtumor oder den Lymphknoten die größere Wertigkeit einräumen soll. Dadurch reiht man den Befund oft in eine Gruppe ein, die prognostisch zu gut oder zu schlecht ist. Das STEINTHAL-Schema ist eben zu inhomogen, man muß sich zu sehr festlegen, der Untersucher entscheidet gewissermaßen die Prognose, nicht die Formel. Die Ungenauigkeit der Prognosestellung ist also beim STEINTHAL-Schema größer.

Um es nochmals zusammenzufassen: die Treffsicherheit des TNM-Systems gegenüber dem STEINTHAL-Schema bezüglich der Prognosestellung ist unbedingt größer. Die Prognose als solche ist in Gruppe 2 und 3 auch besser, da keine Fälle mit Fernmetastasen erfaßt sind, wie das bei STEINTHAL der Fall ist.

Wenn also BOECKL die Frage stellt, ob eine Stadien-Einteilung - beruhend auf dem TNM-Schlüssel - für die Prognose entscheidend und berechtigt ist, so kann man diese Frage

ganz eindeutig bejahen.

Natürlich kann man die Prognose als solche mit noch so ausgeklügelten Stadieneinteilungen nicht verbessern. Verbessern kann man sie nur durch verstärkte Aufklärung, durch den Appell an alle potentiellen Patientinnen, beim ersten Knoten in der Brust sofort zu kommen und die Narbe einer auch vielleicht unnützen Probeexstirpation als das geringere Übel anzusehen.

Eine manuelle Differentialdiagnose ist in jeder Hinsicht zweifelhaft.

Wenn auch heute mehr Frauen in einem noch günstigen Stadium zum Arzt kommen als früher, so ist es noch zu lange, wenn H.J.MAURER (1962) berichtet, daß ein Viertel aller Patientinnen erst 3 bis 6 Monate nach einer Knotenwahrnehmung zum Arzt kommen.

Denn es konnte eindeutig gezeigt werden, daß die Prognose von $T_1 N_a M_0$ - also des geringstmöglichen Tumorbefundes - selbst quoad vitam nicht schlecht ist, wenn nur viele Patientinnen in diesem Stadium zur Behandlung kämen. Das ist aber nur durch Aufklärung zu erreichen. In der Therapie scheint keine wesentliche Möglichkeit mehr zu liegen, die Prognose noch zu verbessern.

Interessant ist noch, daß BENGT A.NOHRMAN (1949) darauf hinweist, daß ein Knoten in der Brust bei bestehender Schwangerschaft mit dieser in Zusammenhang gebracht wird und leider zu oft als unverdächtig gilt, wodurch dann

kostbare Zeit verschenkt wird. Denn nach Th.T.WHITE (1955) verläuft auch bei Schwangeren das Mammakarzinom stadiengerecht.

Wenn man schließlich in praxi den sicherlich etwas radikalen Standpunkt hat, daß jeder verdächtige Knoten in der Brust ein Karzinom ist, bis das Gegenteil bewiesen ist, dann hat das immerhin den Vorteil, daß man sich nie den Vorwurf zu machen hat, als Arzt kostbare Zeit verschenkt zu haben. Ihn, der eigentlich helfen will, müßte ein solcher Vorwurf besonders hart treffen.

Zusammenfassung

Die Arbeit stützt sich auf 995 Fälle von Mammakarzinomen der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn von 1916 bis 1966. Die Fälle wurden retrospektiv nach dem TNM-System eingeteilt, und die Schicksale zu klären versucht, was zu 93,8 % gelang. Die Auswertung der Fälle erfolgte elektronisch. Es wurde mit 826 Fällen weitergearbeitet, die sich auf 6 Tumorformeln verteilten, die die größten Krankengruppen repräsentierten. Für diese sechs Krankenkollektive wurden Überlebenszeiten bis zu 20 Jahren berechnet und graphisch dargestellt.

Dabei zeichneten sich drei prognostisch sehr ähnliche Gruppen ab, die aus verschiedenen Tumorformeln bestanden, mit deutlichen Abständen zur prognostisch anderen Gruppe. Das gilt für die Jahre 10 und 20 nach der Behandlung. BOECKL kam bei der Einteilung des Magenkarzinoms nach dem TNM-System zur Bildung von drei Prognosegruppen, die die gleichen Tumorformeln enthielten, allerdings für das 3. Jahr nach der Behandlung.

Es wird die Verbindlichkeit der Prognosestellung vom STEINTHAL-System und vom TNM-System verglichen. Sie ist beim TNM-System größer, da sich nach dessen Anwendung Fälle ohne Fernmetastasen von Fällen mit Fernmetastasen trennen lassen. Durch letztere wird nämlich die Verbindlichkeit der Prognose-

stellung gemindert. Fälle mit Fernmetastasen sollten eine eigene Gruppe bilden, egal welche TN-Kombination vorliegt, da diese Fälle prognostisch sehr schlecht sind.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

ANSCHÜTZ, W. und HELLMANN, J.:

Über die Erfolge der Nachbestrahlung radikal operierter Mammakarzinome in: Dtsch. Zschr. Chir. 66:197 (1926)

ANSCHÜTZ, W.: Mschr. Krebsbekämpfung 6:161 (1936)

ARNAL, M. L., DOLD, U., HAMPERL, H.:

Das TNM-System zur Beschreibung der Ausdehnung maligner Tumoren in: DMW Nr. 14, 694-698 (1968)

ARNAL, M. L., HAMPERL, H., OBERHOFFER, G. u. a.:

Zur Klassifizierung der Geschwulstkrankheiten. Der "gesicherte" TNM-Schlüssel in: Method. Inform. 6:70 (1967)

BAUER, K. H.: Das Krebsproblem, Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963²

BOECKL, O.: Signifikante Faktoren für die Prognose des Magenkarzinoms in: Langenbeck's Archiv 302:653 ff (1962/63)

FISCHER, A. W.: Über die kl. Stadieneinteilung und Mitteilung von Behandlungsergebnissen bei malignen Mammatumoren in: Zbl. Chir. 85:1855-1897 (1960)

HELLNER, NISSEN, VOSSCHULTE: Lehrbuch der Chirurgie, Stuttgart 1967⁵, Thieme-Verlag

JÜNGLING, O.: Ist die prophylaktische Nachbestrahlung beim Mammakarzinom berechtigt ? in: Strahlentherapie 22:654. (1926)

MAAS, H.: Einige Gesichtspunkte zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms in: Materia Medica Nordmark, XXI/3, S. 113-123 (März 1969)

MAURER, H. J. und BARTHELHEIMER: in: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, Stuttgart 1962, Thieme-Verlag

- NOHRMAN, BENGT, A.: Cancer of breast in: Acta radiol. suppl. 77 (1949)
- SCHEIBE, O.: Der TNM-Schlüssel in der Chirurgie des Krebses in: Krebs-Dokumentation und Statistik maligner Tumoren, (Stuttgart 1966)
- SCHINZ, H.R. und BOTSZTEJN, Ch.: Die Abhängigkeit der Prognose der Mammakarzinome vom Tumorstadium und vom Lebensalter anhand von 702 Fällen in: Acta radiol. Bd. 28: 611-622 (1947)
- SCHINZ, H.R. und WELLAUER, J.: Das TNM-System bei den wichtigsten Krebslokalisationen und dessen Ausbau in: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgen-Strahlen 91 (1959)
- SCHINZ, H.R., ZUPPINGER, A.: Acta der Int. Vereinigung für Krebsbekämpfung, 2:282 (1937)
- SCHMÄHL, G.: Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren, Editio Cantor Verlag Aulendorf i. Württ. 1963
- STEINTHAL, A.: Brun's Beitr. klin. Chir. 47:226 (1905)
- TURAI, J., GEORGESCU, L., LAZER, Gh.: Möglichkeiten der Prognosestellung beim Mammakarzinom und Lenkung der Hormontherapie durch die Gewebekultur in: Zbl. für Chirurgie 5:198-203 (1960)
- WALTHER, Hans, E.: Krebsmetastasen, Schwabe-Verlag Basel 1957
- WHITE, Th. T.: Prognosis of Breast-Cancer for Pregnant and Nursing Women in: Surg. Gynec. Obsteter 100:661 (1955)

Herrn Priv-Doz. Dr. W.M. B a r t s c h
möchte ich für die Überlassung des
Themas und die Übernahme des Referates
sowie für das Interesse, das er meiner
Arbeit entgegenbrachte und für seine
ständige Hilfsbereitschaft meinen
ergebensten Dank sagen.

Ebenso bin ich auch Herrn Prof.Dr.
A. G ü t g e m a n n für die Übernahme
des Korreferates zu herzlichem Dank
verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 2. November 1942 wurde ich in Berlin als Sohn des Doktor der Auslandswissenschaften, Diplom-Volkswirt Johannes Pfestroff und seiner Ehefrau Hedwig geb. Freimuth, geboren. Mein Vater fiel 1943 in Rußland. In Berlin ausgebombt und danach aus Schlesien vertrieben, gelangten wir 1946 nach Ramsbeck, Westf. Dort wurde ich 1949 eingeschult und besuchte ab 1953 das Gymnasium der Benediktiner in Meschede. 1962 bestand ich hier die Reifeprüfung und begann im Sommersemester 1962 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn das Medizinstudium.

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die Herren Professoren Dirscherl, Tonutti, Hamperl, Habs, Müller, Gütgemann, Heymer und Hungerland.

Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich nach dem 2. Semester am 18. April 1963 ab, die ärztliche Vorprüfung nach dem 5. Semester am 2. November 1964.

Das Staatsexamen bestand ich am 16. Februar 1968 in Bonn.

Zur Zeit bin ich am St. Josefs-Hospital in Olsberg als Medizinalassistent tätig.

Herstellung: R. Schwarzbald, Witterschlick